PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

JEMPERLI 500 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica s 10 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 500 mg dostarlimaba.

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 50 mg dostarlimaba.

Dostarlimab je humanizirano imunoglobulinsko G4 (IgG4) monoklonsko protutijelo na protein programirane stanične smrti 1 (engl. *programmed cell death protein-1,* PD-1), koje se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary,* CHO).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
2 mg polisorbata 80 u jednoj doznoj jedinici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do žuta otopina koja praktički ne sadrži vidljive čestice.

Koncentrat za otopinu za infuziju ima pH od približno 6,0 i osmolalnost od približno 300 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

JEMPERLI je u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnica s primarnim uznapredovalim ili rekurentnim rakom endometrija, koje su kandidatkinje za sistemsku terapiju.

JEMPERLI je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnica s nedostatkom mehanizma popravka pogrešno sparenih baza (engl. *mismatch repair deficient,* dMMR) ili visokom mikrosatelitskom nestabilnošću (engl. *microsatellite instability-high,* MSI-H) s rekurentnim ili uznapredovalim rakom endometrija koji je uznapredovao tijekom ili nakon prethodnog liječenja protokolom koji je sadržavao platinu.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje moraju započeti i nadzirati liječnici specijalisti s iskustvom u liječenju raka.

Za utvrđivanje tumorskog statusa dMMR/MSI-H treba koristiti validirane metode kao što su IHC, PCR ili NGS* (vidjeti dio 5.1 za informacije o testovima koji su se koristili u ispitivanjima).

*IHC (engl. *immunohistochemistry*) = imunohistokemija; PCR (engl. *polymerase chain reaction*) = lančana reakcija polimerazom; NGS (engl. *next-generation sequencing*) = sekvenciranje nove generacije.

Doziranje

JEMPERLI u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom

Kad se JEMPERLI primjenjuje u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom potrebno je pročitati cjelovite informacije o lijeku za lijekove koji se primjenjuju u kombiniranoj terapiji (vidjeti i dio 5.1).

Preporučena doza iznosi 500 mg dostarlimaba svaka 3 tjedna u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom svaka 3 tjedna tijekom 6 ciklusa, a zatim 1000 mg dostarlimaba u monoterapiji svakih 6 tjedana za sve sljedeće cikluse liječenja.

Režim doziranja u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom prikazan je u Tablici 1.

Tablica 1. Režim doziranja lijeka JEMPERLI u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom

	500 mg jedanput svaka 3 tjedna u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom[a] (1 ciklus = 3 tjedna)						**1000 mg jedanput svakih 6 tjedana u monoterapiji do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti, ili u trajanju do 3 godine (1 ciklus = 6 tjedana)**			
Ciklus	1. ciklus	2. ciklus	3. ciklus	4. ciklus	5. ciklus	6. ciklus	7. ciklus	8. ciklus	9. ciklus	Nastaviti primjenjivati svakih 6 tjedana
Tjedan	1	4	7	10	13	16	19	25	31	

3 tjedna između 6. ciklusa i 7. ciklusa

[a] Primijeniti dostarlimab prije karboplatina i paklitaksela istoga dana.

Potrebno je nastaviti primjenjivati dostarlimab prema preporučenom rasporedu do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti ili najdulje do 3 godine (vidjeti dio 5.1).

JEMPERLI u monoterapiji

Preporučena doza u monoterapiji iznosi 500 mg dostarlimaba svaka 3 tjedna tijekom prva 4 ciklusa, a zatim 1000 mg svakih 6 tjedana za sve sljedeće cikluse liječenja.

Režim doziranja u monoterapiji prikazan je u Tablici 2.

Tablica 2: Režim doziranja lijeka JEMPERLI u monoterapiji

	500 mg jedanput svaka 3 tjedna (1 ciklus = 3 tjedna)				**1000 mg jedanput svakih 6 tjedana do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti (1 ciklus = 6 tjedana)**			
Ciklus	1. ciklus	2. ciklus	3. ciklus	4. ciklus	5. ciklus	6. ciklus	7. ciklus	Nastaviti primjenjivati svakih 6 tjedana
Tjedan	1	4	7	10	13	19	25	

3 tjedna između 4. ciklusa i 5. ciklusa

Dostarlimab treba nastaviti primjenjivati prema preporučenom rasporedu do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti (vidjeti dio 5.1).

Prilagodbe doze
Ne preporučuje se smanjivati dozu. Ovisno o sigurnosti i podnošljivosti lijeka u pojedine bolesnice, možda će biti potrebno odgoditi ili prekinuti primjenu lijeka. Preporučene prilagodbe radi zbrinjavanja nuspojava navedene su u Tablici 3.

Detaljne smjernice za zbrinjavanje imunološki uzrokovanih nuspojava i reakcija na infuziju opisane su u dijelu 4.4.

Tablica 3: Preporučene prilagodbe doze lijeka JEMPERLI		
Imunološki uzrokovane nuspojave	**Stupanj težine[a]**	**Prilagodba doze**
Kolitis	2. ili 3. stupanj	Odgoditi primjenu doze. Nastaviti liječenje kad se toksičnost ublaži do 0. ili 1. stupnja.
	4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje.
Hepatitis	2. stupanj uz AST[b] ili ALT[c] > 3 i do 5 x GGN[d] ili ukupan bilirubin > 1,5 i do 3 × GGN	Odgoditi primjenu doze. Nastaviti liječenje kad se toksičnost ublaži do 0. ili 1. stupnja.
	≥ 3. stupanj uz AST ili ALT > 5 x GGN ili ukupan bilirubin > 3 × GGN	Trajno prekinuti liječenje (vidjeti iznimku u nastavku)[e].
Šećerna bolest tipa 1	3. ili 4. stupanj (hiperglikemija)	Odgoditi primjenu doze. Nastaviti liječenje u odgovarajuće liječenih, klinički i metabolički stabilnih bolesnica.
Hipofizitis ili insuficijencija nadbubrežnih žlijezda	2., 3. ili 4. stupanj	Odgoditi primjenu doze. Nastaviti liječenje kad se toksičnost ublaži do 0. ili 1. stupnja. U slučaju ponovne pojave ili pogoršanja toksičnosti uz odgovarajuću hormonsku terapiju liječenje treba trajno prekinuti.
Hipotireoza ili hipertireoza	3. ili 4. stupanj	Odgoditi primjenu doze. Nastaviti liječenje kad se toksičnost ublaži do 0. ili 1. stupnja.
Pneumonitis	2. stupanj	Odgoditi primjenu doze. Nastaviti liječenje kad se toksičnost ublaži do 0. ili 1. stupnja. U slučaju ponovne pojave toksičnosti 2. stupnja liječenje treba trajno prekinuti.
	3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje.

Tablica 3: Preporučene prilagodbe doze lijeka JEMPERLI		
Imunološki uzrokovane nuspojave	**Stupanj težine[a]**	**Prilagodba doze**
Nefritis	2. stupanj	Odgoditi primjenu doze. Nastaviti liječenje kad se toksičnost ublaži do 0. ili 1. stupnja.
	3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje.
Eksfolijacijska dermatološka stanja (npr. SJS[f], TEN[g], DRESS[h])	Suspektna	Odgoditi primjenu doze kod toksičnosti bilo kojeg stupnja. Nastaviti liječenje ako se toksičnost ne potvrdi odnosno kad se ublaži do 0. ili 1. stupnja.
	Potvrđena	Trajno prekinuti liječenje.
Miokarditis	2., 3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje.
Teške neurološke toksičnosti (mijastenički sindrom/miastenija gravis, Guillain-Barréov sindrom, encefalitis, transverzalni mijelitis)	2., 3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje.
Druge imunološki uzrokovane nuspojave (uključujući, između ostaloga, miozitis, sarkoidozu, autoimunu hemolitičku anemiju, pankreatitis, iridociklitis, uveitis, dijabetičku ketoacidozu, artralgiju, odbacivanje presađenog solidnog organa i reakciju presatka protiv primatelja)	3. stupanj	Odgoditi primjenu doze. Nastaviti liječenje kad se toksičnost ublaži do 0. ili 1. stupnja.
	4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje.
Ponovna pojava imunološki uzrokovane nuspojave nakon što se ona prethodno ublažila do ≤ 1. stupnja (osim u slučaju pneumonitisa; vidjeti gore)	3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje.

Tablica 3: Preporučene prilagodbe doze lijeka JEMPERLI		
Imunološki uzrokovane nuspojave	**Stupanj težine[a]**	**Prilagodba doze**
Ostale nuspojave	**Stupanj težine[a]**	**Prilagodba doze**
Reakcije na infuziju	2. stupanj	Odgoditi primjenu doze. Ako se toksičnost povuče unutar 1 sata nakon prekida infuzije, primjena lijeka može se nastaviti 50% manjom brzinom ili se liječenje može nastaviti nakon povlačenja simptoma uz premedikaciju. U slučaju ponovne pojave toksičnosti 2. stupnja uz odgovarajuću premedikaciju liječenje treba trajno prekinuti.
	3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje.

[a] Stupanj toksičnosti prema verziji 5.0 Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE).
[b] AST = aspartat aminotransferaza
[c] ALT = alanin aminotransferaza
[d] GGN = gornja granica normale
[e] U bolesnica s jetrenim metastazama koje su na početku liječenja imale povišene razine AST-a ili ALT-a 2. stupnja liječenje treba prekinuti ako AST ili ALT porastu za ≥ 50% u odnosu na početne vrijednosti i to povišenje traje najmanje tjedan dana.
[f] SJS = Stevens-Johnsonov sindrom
[g] TEN = toksična epidermalna nekroliza
[h] DRESS (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) = reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima

Kartica za bolesnice

Svi liječnici koji propisuju JEMPERLI trebaju upoznati bolesnice s Karticom za bolesnice, u kojoj se objašnjava što trebaju učiniti u slučaju pojave simptoma imunološki uzrokovanih nuspojava. Svaka će bolesnica od liječnika dobiti Karticu za bolesnice.

Posebne populacije

Starije osobe
Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnica u dobi od 65 ili više godina.

Dostupni su ograničeni klinički podaci o primjeni dostarlimaba u bolesnica u dobi od 75 ili više godina (vidjeti dio 5.1).

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnica s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u bolesnica s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili onih u završnom stadiju bubrežne bolesti na dijalizi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnica s blagim oštećenjem jetrene funkcije. Podaci o primjeni u bolesnica s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije su ograničeni, dok za one s teškim oštećenjem jetrene funkcije nema podataka (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka JEMPERLI u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

JEMPERLI je namijenjen isključivo za intravensku infuziju. JEMPERLI se primjenjuje intravenskom infuzijom uz pomoć pumpe za intravensku infuziju tijekom razdoblja od 30 minuta.

JEMPERLI se ne smije primijeniti brzom ni bolusnom intravenskom injekcijom.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Imunološki uzrokovane nuspojave

U bolesnika liječenih protutijelima koja blokiraju signalizaciju putem proteina programirane stanične smrti 1 / liganda programirane stanične smrti 1 (PD-1/PD-L1), uključujući dostarlimab, mogu se javiti imunološki uzrokovane nuspojave, koje mogu biti teške ili smrtonosne. Iako se imunološki uzrokovane nuspojave obično javljaju tijekom liječenja protutijelima koja blokiraju PD-1/PD-L1, simptomi se mogu manifestirati i nakon prekida liječenja. Imunološki uzrokovane nuspojave mogu se javiti u bilo kojem organu ili tkivu te istodobno zahvatiti više organskih sustava. Važne imunološki uzrokovane nuspojave navedene u ovom dijelu ne uključuju sve moguće teške i smrtonosne imunološki uzrokovane nuspojave.

Rano otkrivanje i liječenje imunološki uzrokovanih nuspojava neophodni su za sigurnu primjenu protutijela koja blokiraju PD-1/PD-L1. Bolesnice treba nadzirati zbog mogućeg razvoja simptoma i znakova imunološki uzrokovanih nuspojava. Na početka liječenja treba provesti hematološke i kliničke biokemijske pretrage, uključujući testove jetrene i bubrežne funkcije i testove funkcije štitnjače, koje treba periodički ponavljati tijekom liječenja. U slučaju sumnje na imunološki uzrokovane nuspojave treba provesti odgovarajuću ocjenu, uključujući savjetovanje sa specijalistom.

Ovisno o težini nuspojave, potrebno je odgoditi ili trajno prekinuti primjenu dostarlimaba te primijeniti kortikosteroide (1 – 2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalenta) ili neku drugu prikladnu terapiju (vidjeti tekst u nastavku i dio 4.2). Nakon poboljšanja do ≤ 1. stupnja primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom mjesec dana ili dulje. Na temelju ograničenih podataka iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s imunološki uzrokovanim nuspojavama koje se nisu mogle kontrolirati primjenom kortikosteroida, može se razmotriti primjena drugih sistemskih imunosupresiva. Prema potrebi treba uvesti hormonsku nadomjesnu terapiju za liječenje endokrinopatija.

Osim ako nije drugačije navedeno u Tablici 3, liječenje dostarlimabom treba trajno prekinuti u slučaju bilo koje imunološki uzrokovane nuspojave 3. stupnja koja se ponovno javi te bilo koje imunološki uzrokovane toksičnosti 4. stupnja, osim endokrinopatija kontroliranih hormonskom nadomjesnom terapijom.

Imunološki uzrokovan pneumonitis
U bolesnika liječenih dostarlimabom prijavljen je pneumonitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnice treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma pneumonitisa. U slučaju sumnje na pneumonitis treba potvrditi dijagnozu radiografskim oslikavanjem i isključiti druge uzroke. Bolesnicama treba prilagoditi liječenje dostarlimabom i primijeniti kortikosteroide (vidjeti dio 4.2).

Imunološki uzrokovan kolitis
Dostarlimab može izazvati imunološki uzrokovan kolitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnice treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma kolitisa te ih zbrinuti prilagodbom liječenja dostarlimabom i primjenom antidijaroika i kortikosteroida (vidjeti dio 4.2).

Imunološki uzrokovan hepatitis
Dostarlimab može izazvati imunološki uzrokovan hepatitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnice treba periodički nadzirati zbog mogućih promjena jetrene funkcije kad je to indicirano na temelju kliničke ocjene. Odstupanja treba zbrinuti prilagodbom liječenja dostarlimabom i primjenom kortikosteroida (vidjeti dio 4.2).

Imunološki uzrokovane endokrinopatije
U bolesnika liječenih dostarlimabom prijavljene su endokrinopatije, uključujući hipotireozu, hipertireozu, tireoiditis, hipofizitis, šećernu bolest tipa 1, dijabetičku ketoacidozu i insuficijenciju nadbubrežnih žlijezda (vidjeti dio 4.8).

Hipotireoza i hipertireoza
U bolesnika liječenih dostarlimabom javile su se imunološki uzrokovane hipotireoza i hipertireoza (uključujući tireoiditis), a hipotireoza može uslijediti nakon hipertireoze. Bolesnice treba nadzirati zbog mogućih odstupanja u nalazima testova funkcije štitnjače, koje treba provesti prije početka liječenja i periodički tijekom liječenja te kad je to indicirano na temelju kliničke ocjene. Imunološki uzrokovanu hipotireozu i hipertireozu (uključujući tireoiditis) treba liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Insuficijencija nadbubrežnih žlijezda
U bolesnika liječenih dostarlimabom javila se imunološki uzrokovana insuficijencija nadbubrežnih žlijezda. Bolesnice treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma insuficijencije nadbubrežnih žlijezda. U slučaju simptomatske insuficijencije nadbubrežnih žlijezda bolesnice treba liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Imunološki uzrokovan nefritis
Dostarlimab može izazvati imunološki uzrokovan nefritis (vidjeti dio 4.8). Bolesnice treba nadzirati zbog mogućih promjena bubrežne funkcije, koje treba zbrinuti prilagodbom liječenja dostarlimabom i primjenom kortikosteroida (vidjeti dio 4.2).

Imunološki uzrokovan osip
U bolesnika liječenih dostarlimabom prijavljen je imunološki uzrokovan osip, uključujući pemfigoid (vidjeti dio 4.8). Bolesnice treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma osipa. Eksfolijacijska dermatološka stanja treba liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2. U bolesnika liječenih inhibitorima PD-1 prijavljeni su slučajevi Stevens-Johnsonova sindroma ili toksične epidermalne nekrolize.

Potreban je oprez kad se razmatra liječenje dostarlimabom u bolesnice koja je prethodno imala tešku ili po život opasnu kožnu nuspojavu tijekom liječenja drugim imunostimulacijskim lijekovima protiv raka.

Imunološki uzrokovana artralgija
U bolesnika liječenih dostarlimabom prijavljena je imunološki uzrokovana artralgija (vidjeti dio 4.8). Bolesnice treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma artralgije. U slučaju sumnje na imunološki uzrokovanu artralgiju dijagnozu treba potvrditi i isključiti druge uzroke. Bolesnicama treba prilagoditi liječenje dostarlimabom i primijeniti kortikosteroide (vidjeti dio 4.2).

Druge imunološki uzrokovane nuspojave
S obzirom na mehanizam djelovanja dostarlimaba, mogu se javiti i neke druge imunološki uzrokovane nuspojave, uključujući potencijalno ozbiljne događaje (npr. miozitis, miokarditis, encefalitis, demijelinizacijsku neuropatiju [uključujući Guillain-Barréov sindrom] i sarkoidozu). Klinički značajne imunološki uzrokovane nuspojave prijavljene u manje od 1% bolesnika koji su u sklopu kliničkih ispitivanja primali monoterapiju dostarlimabom uključuju encefalitis, autoimunu hemolitičku anemiju, pankreatitis, iridociklitis i uveitis. Bolesnice treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma imunološki uzrokovanih nuspojava te ih liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2. U bolesnika liječenih inhibitorima PD-1 nakon njihova stavljanja u promet prijavljeno je odbacivanje presađenog solidnog organa. Liječenje dostarlimabom može povećati rizik od odbacivanja organa u primateljica presatka solidnog organa. U tih bolesnica treba razmotriti koristi liječenja dostarlimabom u odnosu na rizik od mogućeg odbacivanja organa.

U bolesnika koji se prije ili nakon liječenja protutijelima koja blokiraju PD-1/PD-L1 podvrgnu alogenom presađivanju krvotvornih matičnih stanica (engl. *haematopoietic stem cell transplantation,* HSCT) mogu se javiti smrtonosne i druge ozbiljne komplikacije. Komplikacije povezane s presađivanjem uključuju hiperakutnu reakciju presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease,* GvHD), akutni GvHD, kronični GvHD, venookluzivnu bolest jetre nakon kondicioniranja smanjenog intenziteta te febrilni sindrom koji zahtijeva primjenu steroida (bez utvrđenog infektivnog uzroka). Te se komplikacije mogu razviti unatoč intervencijskoj terapiji između liječenja inhibitorima PD-1/PD-L1 i alogenog HSCT-a. Bolesnice treba pažljivo pratiti kako bi se uočili znakovi komplikacija povezanih s presađivanjem te promptno intervenirati. Potrebno je razmotriti koristi u odnosu na rizike liječenja protutijelima koja blokiraju PD-1/PD-L1 prije ili nakon alogenog HSCT-a.

Reakcije na infuziju
Dostarlimab može uzrokovati reakcije na infuziju, koje mogu biti teške (vidjeti dio 4.8). U slučaju teških (3. stupnja) ili po život opasnih (4. stupnja) reakcija na infuziju treba prekinuti infuziju i trajno obustaviti liječenje (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici koji nisu bili uključeni u klinička ispitivanja
U ispitivanje GARNET nisu se mogli uključiti bolesnici sa sljedećim stanjima: funkcionalni ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) status ≥ 2; nekontrolirane metastaze u središnjem živčanom sustavu ili karcinomatozni meningitis; druge zloćudne bolesti u prethodne 2 godine; imunodeficijencija ili primjena imunosupresivne terapije unutar prethodnih 7 dana; aktivna HIV infekcija te aktivni hepatitis B ili hepatitis C; aktivna autoimuna bolest koja je zahtijevala sistemsko liječenje u prethodne 2 godine, izuzev nadomjesne terapije; intersticijska plućna bolest u anamnezi; ili primjena živog cjepiva unutar prethodnih 14 dana.

U ispitivanje RUBY nisu se mogli uključiti bolesnici sa sljedećim stanjima: prisutnost istodobnog zloćudnog oboljenja ili prethodna invazivna neendometrijska zloćudna bolest u bolesnika kod kojih nije bilo bolesti tijekom < 3 godine ili onih koji su aktivno liječeni za taj malignitet unutar posljednje 3 godine; nekontrolirane metastaze u središnjem živčanom sustavu ili karcinomatozni meningitis, ili oboje; HIV ili aktivni hepatitis B ili hepatitis C u anamnezi; imunodeficijencija ili primjena imunosupresivne terapije unutar prethodnih 7 dana; bolesnici za koje se smatralo da imaju visok medicinski rizik zbog ozbiljnog, nekontroliranog medicinskog poremećaja, nezloćudne sistemske bolesti ili aktivne infekcije koja zahtijeva sistemsko liječenje; ili primjena živog cjepiva unutar 30 dana prije prve doze ispitivanog liječenja, tijekom ispitivanog liječenja te do 180 dana nakon primanja zadnje doze ispitivanog liječenja.

Nakon pažljive procjene potencijalno povećanog rizika, dostarlimab se u ovih bolesnika može primjenjivati uz odgovarajuće medicinsko praćenje.

Sadržaj polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži polisorbat 80 (vidjeti dio 2.), koji može uzrokovati alergijske reakcije.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 500 mg, tj. zanemarive količine natrija. Ovaj se lijek može razrijediti u otopini natrijeva klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9%). To treba uzeti u obzir u bolesnica na dijeti s kontroliranim unosom natrija (vidjeti dio 6.6).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Monoklonska protutijela poput dostarlimaba nisu supstrati citokroma P450 ni prijenosnika djelatnih tvari. Dostarlimab nije citokin pa nije vjerojatno da će djelovati kao modulator citokina. Nadalje, ne očekuje se farmakokinetička interakcija između dostarlimaba i malomolekulskih djelatnih tvari. Nema dokaza o interakciji uslijed nespecifičnog klirensa lizosomskom razgradnjom protutijela.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Postoji određen rizik povezan s primjenom dostarlimaba u žena reproduktivne dobi. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja dostarlimabom i do 4 mjeseca nakon posljednje doze dostarlimaba.

Trudnoća

Nema podataka ili su dostupni ograničeni podaci o primjeni dostarlimaba u trudnica. S obzirom na mehanizam djelovanja, dostarlimab može imati štetne farmakološke učinke na plod ako se primjenjuje tijekom trudnoće.

Nisu provedena ispitivanja učinaka dostarlimaba na reprodukciju i razvoj životinja; međutim, inhibicija signalizacije putem PD-1/PD-L1 može povećati rizik od imunološki uzrokovanog odbacivanja ploda u razvoju i dovesti do smrti ploda (vidjeti dio 5.3). Poznato je da ljudski imunoglobulini (IgG4) prolaze kroz posteljičnu barijeru pa dostarlimab, budući da je IgG4, može prijeći s majke na plod u razvoju.

Primjena lijeka JEMPERLI ne preporučuje se u trudnica ni žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se dostarlimab/njegovi metaboliti u majčino mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

JEMPERLI se ne smije primjenjivati tijekom dojenja, koje treba izbjegavati još najmanje 4 mjeseca nakon primjene posljednje doze dostarlimaba.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja učinaka dostarlimaba na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

JEMPERLI ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Dostarlimab se najčešće povezuje s imunološki uzrokovanim nuspojavama. Većina njih, uključujući teške reakcije, povukla se nakon uvođenja odgovarajuće terapije ili prekida primjene dostarlimaba (vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“ u nastavku).

Dostarlimab u monoterapiji

Sigurnost dostarlimaba ocjenjivala se u 605 bolesnica s rakom endometrija ili drugim uznapredovalim solidnim tumorima koje su primale monoterapiju dostarlimabom u ispitivanju GARNET, uključujući 153 bolesnice s uznapredovalim ili rekurentnim rakom endometrija pozitivnim na dMMR/MSI-H. Bolesnice su primale dozu od 500 mg svaka 3 tjedna tijekom prva 4 ciklusa, a zatim 1000 mg svakih 6 tjedana u svim sljedećim ciklusima liječenja.
Najčešće nuspojave (> 10%) u bolesnika s uznapredovalim ili rekurentnim solidnim tumorima (N = 605) bile su anemija (28,6%), proljev (26,0%), mučnina (25,8%), povraćanje (19,0%), artralgija (17,0%), pruritus (14,2%), osip (13,2%), pireksija (12,4%), povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (11,2%) i hipotireoza (11,2%). Liječenje lijekom JEMPERLI trajno je prekinuto zbog nuspojava u 38 (6,3%) bolesnica; u većini slučajeva radilo se o imunološki uzrokovanim događajima. Ozbiljne nuspojave zabilježene su u 11,2% bolesnica i to su većinom bile imunološki uzrokovane nuspojave (vidjeti dio 4.4).

Sigurnosni profil kod bolesnica s rakom endometrija pozitivnim na dMMR/MSI-H u ispitivanju GARNET (N = 153) nije se razlikovao od onoga u cjelokupnoj populaciji liječenoj monoterapijom, koji je prikazan u Tablici 4.

Dostarlimab u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom

Sigurnost dostarlimaba ocjenjivala se u 241 bolesnice s primarnim uznapredovalim ili rekurentnim rakom endometrija koja je primala dostarlimab u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom u ispitivanju RUBY. Bolesnice su primale doze od 500 mg dostarlimaba svaka 3 tjedna tijekom 6 ciklusa, a zatim 1000 mg svakih 6 tjedana u svim sljedećim ciklusima liječenja.

Najčešće nuspojave (≥ 10%) u bolesnica s primarnim uznapredovalim ili rekurentnim rakom endometrija (N = 241) bile su osip (23,2%), makulopapularni osip (14,5%), hipotireoza (14,5%), pireksija (12,9%), povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (12,9%), povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (12,0%), i suha koža (10,0%). Liječenje lijekom JEMPERLI trajno je prekinuto zbog nuspojava u 12 (5,0%) bolesnica; u većini slučajeva radilo se o imunološki uzrokovanim događajima. Ozbiljne nuspojave zabilježene su u 5,8% bolesnica. Najčešća (>1%) ozbiljna nuspojava bila je pireksija (2,9%). Najčešća (>10%) imunološki uzrokovana nuspojava bila je hipotireoza (12,0%), dok je makulopapularni osip (1,2%) bio najčešća (>1%) imunološki uzrokovana nuspojava koja je dovela do prekida liječenja (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima dostarlimaba u monoterapiji ili u kombinaciji s kemoterapijom navedene su u Tablici 4 prema organskom sustavu i učestalosti. Učestalosti nuspojava navedenih u stupcu koji se odnosi na dostarlimab u monoterapiji temelje se na učestalosti štetnih događaja bilo kojeg uzroka utvrđenoj u 605 bolesnika s uznapredovalim ili rekurentnim solidnim tumorima koji su u ispitivanju GARNET primali monoterapiju dostarlimabom tijekom medijana trajanja liječenja od 24 tjedna (raspon: 1 – 229 tjedana). Osim ako nije drugačije navedeno, učestalosti nuspojava navedenih u stupcu koji se odnosi na dostarlimab u kombinaciji s kemoterapijom temelje se na učestalosti štetnih događaja bilo kojeg uzroka utvrđenoj u 241 bolesnice s primarnim uznapredovalim ili rekurentnim rakom endometrija koja je u ispitivanju RUBY primala dostarlimab u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom tijekom medijana trajanja liječenja od 43 tjedna (raspon: 3 – 193 tjedna). Za dodatne informacije o sigurnosti kod primjene dostarlimaba u kombinaciji s

karboplatinom i paklitakselom, vidjeti pripadajuće informacije o lijeku za lijekove koji se primjenjuju u kombiniranoj terapiji.

Nuspojave za koje je poznato da se javljaju kod primjene dostarlimaba u monoterapiji ili kod zasebne primjene karboplatina ili paklitaksela mogu se javiti i kad se ti lijekovi primjenjuju u kombinaciji, čak i ako nisu bile prijavljene u kliničkim ispitivanjima dostarlimaba u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom. Nuspojave su klasificirane prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja. Učestalost je definirana kao: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 4: Nuspojave u bolesnika liječenih dostarlimabom

	Dostarlimab u monoterapiji	**Dostarlimab u kombinaciji s kemoterapijom**
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
vrlo često	anemija[a]	
Endokrini poremećaji		
vrlo često	hipotireoza*[b]	hipotireoza[e]
često	hipertireoza*, insuficijencija nadbubrežnih žlijezda*	hipertireoza
manje često	tireoiditis*[c], hipofizitis[d]	Tireoiditis, insuficijencija nadbubrežnih žlijezda
Poremećaji metabolizma i prehrane		
manje često	šećerna bolest tipa 1, dijabetička ketoacidoza	šećerna bolest tipa 1
Poremećaji živčanog sustava		
manje često	encefalitis, miastenija gravis	mijastenički sindrom[†], Guillain-Barréov sindrom[†f]
Poremećaji oka		
manje često	uveitis[g]	uveitis
Srčani poremećaji		
manje često		miokarditis[†h]
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		
često	pneumonitis*[i]	pneumonitis
Poremećaji probavnog sustava		
vrlo često	proljev, mučnina, povraćanje	
često	kolitis*[j], pankreatitis[k], gastritis	kolitis[†l], pankreatitis
manje često	ezofagitis	imunološki uzrokovan gastritis[†], vaskulitis probavnog sustava[†]
Poremećaji jetre i žuči		
često	hepatitis*[m]	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
vrlo često	osip*[n], pruritus	osip[o], suha koža
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
vrlo često	artralgija*	
često	mialgija	
manje često	imunološki uzrokovan artritis, reumatska polimialgija, imunološki uzrokovan miozitis	imunološki uzrokovan artritis, miozitis[†]
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		
manje često	nefritis*[p]	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
vrlo često	pireksija	pireksija
često	zimica	

	Dostarlimab u monoterapiji	Dostarlimab u kombinaciji s kemoterapijom
manje često		sindrom sistemskog upalnog odgovora[†]
Pretrage		
vrlo često	povišene vrijednosti transaminaza[q]	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		
često	reakcije povezane s infuzijom*[r]	

[†] Uključuje događaje utvrđene u drugim kliničkim ispitivanjima u bolesnika sa solidnim tumorima koji su primali dostarlimab u kombinaciji s različitim vrstama protutumorskih terapija.
[*] Vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava".
[a] Uključuje anemiju i autoimunu hemolitičku anemiju.
[b] Uključuje hipotireozu i autoimunu hipotireozu.
[c] Uključuje tireoiditis i autoimuni tireoiditis.
[d] Uključuje hipofizitis i limfocitni hipofizitis.
[e] Uključuje hipotireozu i imunološki uzrokovanu hipotireozu.
[f] Uključuje Guillain-Barréov sindrom i demijelinizacijsku polineuropatiju.
[g] Uključuje uveitis i iridociklitis.
[h] Uključuje miokarditis i imunološki uzrokovan miokarditis.
[i] Uključuje pneumonitis, intersticijsku plućnu bolest i imunološki uzrokovanu plućnu bolest.
[j] Uključuje kolitis, enterokolitis i imunološki uzrokovan enterokolitis.
[k] Uključuje pankreatitis i akutni pankreatitis.
[l] Uključuje kolitis i enteritis.
[m] Uključuje hepatitis, autoimuni hepatitis i jetrenu citolizu.
[n] Uključuje osip, makulopapularni osip, eritem, makularni osip, pruritički osip, eritemski osip, papularni osip, multiformni eritem, kožnu toksičnost, erupciju kožnih promjena uzrokovanu lijekom, toksičnu erupciju kožnih promjena, eksfolijacijski osip i pemfigoid.
[o] Uključuje osip i makulopapularni osip.
[p] Uključuje nefritis i tubulointersticijski nefritis.
[q] Uključuje povišene vrijednosti transaminaza, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze i hipertransaminazemiju.
[r] Uključuje reakciju povezanu s infuzijom i preosjetljivost.

Opis odabranih nuspojava

Odabrane nuspojave opisane u nastavku temelje se na podacima iz objedinjene baze podataka o sigurnosti primjene dostarlimaba u monoterapiji prikupljenima u 605 bolesnika iz ispitivanja GARNET, u kojem su sudjelovali bolesnici s rakom endometrija ili drugim uznapredovalim solidnim tumorima. Imunološki uzrokovane nuspojave definirale su se kao događaji 2. ili višeg stupnja; učestalosti navedene u nastavku ne uključuju događaje 1. stupnja. Smjernice za zbrinjavanje tih nuspojava opisane su u dijelu 4.2.

Imunološki uzrokovane nuspojave (vidjeti dio 4.4)

Imunološki uzrokovan pneumonitis
Imunološki uzrokovan pneumonitis javio se u 14 (2,3%) bolesnika, uključujući pneumonitis 2. stupnja (1,3%), 3. stupnja (0,8%) i 4. stupnja (0,2%). U 8 (1,3%) bolesnika pneumonitis je doveo do prekida liječenja dostarlimabom.

U 11 (78,6%) bolesnika s pneumonitisom bilo je potrebno liječenje sistemskim kortikosteroidima (≥ 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Pneumonitis se povukao u 11 (78,6%) bolesnika.

Imunološki uzrokovan kolitis
Kolitis se javio u 8 (1,3%) bolesnika, uključujući kolitis 2. stupnja (0,7%) i 3. stupnja (0,7%). Ni u jednog bolesnika kolitis nije doveo do prekida liječenja dostarlimabom.

U 5 (62,5%) bolesnika bilo je potrebno liječenje sistemskim kortikosteroidima (≥ 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Kolitis se povukao u 5 (62,5%) bolesnika s tom nuspojavom.

Imunološki uzrokovan hepatitis
U 3 (0,5%) bolesnika javio se hepatitis, koji je u svim slučajevima bio 3. stupnja težine. U 2 (66,7%) bolesnika bilo je potrebno liječenje sistemskim kortikosteroidima (≥ 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Hepatitis je doveo do prekida liječenja dostarlimabom u 1 (0,2%) bolesnika, a povukao se u 2 od 3 bolesnika.

Imunološki uzrokovane endokrinopatije
Hipotireoza se javila u 46 (7,6%) bolesnika i svi su slučajevi bili 2. stupnja težine. Hipotireoza nije dovela do prekida liječenja dostarlimabom i povukla se u 17 (37,0%) bolesnika.

Hipertireoza se javila u 14 (2,3%) bolesnika, uključujući događaje 2. stupnja (2,1%) i 3. stupnja (0,2%). Hipertireoza nije dovela do prekida liječenja dostarlimabom i povukla se u 10 (71,4%) bolesnika.

Tireoiditis se javio u 3 (0,5%) bolesnika i u svim je slučajevima bio 2. stupnja težine. Ni u jednom od tih slučajeva tireoiditis se nije povukao, no nije zabilježen prekid liječenja dostarlimabom zbog tireoiditisa.

Insuficijencija nadbubrežnih žlijezda javila se u 7 (1,2%) bolesnika, uključujući događaje 2. stupnja (0,5%) i 3. stupnja (0,7%). U 1 (0,2%) bolesnika insuficijencija nadbubrežnih žlijezda dovela je do prekida liječenja dostarlimabom, a u 4 (57,1%) bolesnika se povukla.

Imunološki uzrokovan nefritis
Nefritis, uključujući tubulointersticijski nefritis, javio se u 3 (0,5%) bolesnika i svi su slučajevi bili 2. stupnja težine. U 2 (66,7%) bolesnika s nefritisom bilo je potrebno liječenje sistemskim kortikosteroidima (≥ 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Nefritis je doveo do prekida liječenja u 1 (0,2%) bolesnika, a povukao se u sva 3 bolesnika.

Imunološki uzrokovan osip
Imunološki uzrokovan osip (osip, makulopapularni osip, makularni osip, pruritički osip, pemfigoid, erupcija kožnih promjena uzrokovana lijekom, kožna toksičnost, toksična erupcija kožnih promjena) javio se u 31 (5,1%) bolesnika liječenog dostarlimabom, uključujući slučajeve 3. stupnja u 9 (1,5%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa osipa iznosio je 57 dana (raspon: 2 – 1485 dana). U 9 (29,0%) bolesnika s osipom bilo je potrebno liječenje sistemskim kortikosteroidima (≥ 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Osip je doveo do prekida liječenja dostarlimabom u 1 (0,2%) bolesnika i povukao se u 24 (77,4%) bolesnika.

Imunološki uzrokovana artralgija
Imunološki uzrokovana artralgija javila se u 34 (5,6%) bolesnika. Imunološki uzrokovana artralgija 3. stupnja prijavljena je u 5 (0,8%) bolesnika liječenih dostarlimabom. Medijan vremena do nastupa artralgije iznosio je 94,5 dana (raspon: 1 – 840 dana). U 3 (8,8%) bolesnika s artralgijom bilo je potrebno liječenje sistemskim kortikosteroidima (≥ 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Artralgija je dovela do prekida liječenja dostarlimabom u 1 (0,2%) bolesnika i povukla se u 19 (55,9%) bolesnika.

Reakcije na infuziju
Reakcije na infuziju, uključujući preosjetljivost, javile su se u 6 (1,0%) bolesnika, a uključuju i reakcije na infuziju 2. stupnja (0,3%) i 3. stupnja (0,2%). Svi su se bolesnici oporavili od reakcije na infuziju.

Učinci farmakološke skupine inhibitora kontrolnih točaka imunosnog sustava

Tijekom liječenja drugim inhibitorima kontrolnih točaka imunosnog sustava zabilježeni su slučajevi sljedećih nuspojava, a koji se mogu pojaviti i tijekom liječenja dostarlimabom: celijakija; egzokrina insuficijencija gušterače.

Imunogenost

U 315 bolesnika koji su primali dostarlimab u ispitivanju GARNET provedeno je testiranje na protutijela na lijek te je utvrđeno da je incidencija protutijela na dostarlimab koja su se razvila tijekom liječenja iznosila 2,5%. Neutralizirajuća protutijela utvrđena su u 1,3% bolesnika. Istodobna primjena s karboplatinom i paklitakselom nije utjecala na imunogenost dostarlimaba. U 225 bolesnica koje su u ispitivanju RUBY primale dostarlimab u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom i koje su bile pogodne za ocjenu prisutnosti protutijela na lijek, nije zabilježena incidencija protutijela na dostarlimab ni neutralizirajućih protutijela koja su se razvila tijekom liječenja.

U bolesnika kod kojih su se razvila protutijela na dostarlimab nije bilo dokaza promijenjene djelotvornosti ili sigurnosti lijeka.

Starije osobe

Od 605 bolesnika liječenih dostarlimabom u monoterapiji, njih 51,6% bilo je mlađe od 65 godina, 36,9% bilo je u dobi od 65 do manje od 75 godina, a 11,5% ih je imalo 75 ili više godina. Od 241 bolesnika liječenih dostarlimabom u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom, njih 52,3% bilo je mlađe od 65 godina, 36,5% bilo je u dobi od 65 do manje od 75 godina, a 11,2% ih je imalo 75 ili više godina. Nisu prijavljene općenite razlike u sigurnosti između starijih (≥ 65 godina) i mlađih bolesnika (< 65 godina).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U slučaju sumnje na predoziranje bolesnicu treba nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava ili štetnih učinaka te uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, ATK oznaka: L01FF07

Mehanizam djelovanja

Dostarlimab je humanizirano monoklonsko protutijelo IgG4 izotipa, koje se vezuje za receptore PD-1 i onemogućuje njihovo vezivanje za ligande PD-L1 i PD-L2. Inhibicija imunosnog odgovora posredovanog signalizacijom putem PD-1 dovodi do reaktivacije funkcija T-stanica kao što su proliferacija, proizvodnja citokina i citotoksična aktivnost. Dostarlimab pojačava odgovor T-stanica, uključujući protutumorski imunosni odgovor, blokiranjem vezivanja PD-1 za PD-L1 i PD-L2. U singeničnim mišjim tumorskim modelima blokiranje aktivnosti PD-1 dovelo je do smanjenja rasta tumora.

Klinička djelotvornost i sigurnost

RUBY: Randomizirano, kontrolirano ispitivanje dostarlimaba u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom za liječenje odraslih bolesnica s primarnim uznapredovalim ili rekurentnim rakom endometrija

Djelotvornost i sigurnost dostarlimaba u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom ispitivale su se u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 provedenom u bolesnica s primarnim uznapredovalim ili rekurentnim rakom endometrija.

Bolesnice su bile randomizirane (1:1) za primanje dostarlimaba u dozi od 500 mg plus karboplatina u dozi kojom se postiže AUC = 5 mg/ml/min i paklitaksela u dozi od 175 mg/m^2 svaka 3 tjedna tijekom 6 ciklusa, a zatim dostarlimaba u dozi od 1000 mg svakih 6 tjedana (n = 245) ili za primanje placeba plus karboplatina u dozi kojom se postiže AUC = 5 mg/ml/min i paklitaksela u dozi od 175 mg/m^2 svaka 3 tjedna tijekom 6 ciklusa, a zatim placeba svakih 6 tjedana (n = 249). Randomizacija je bila stratificirana prema MMR/MSI statusu, prethodnoj vanjskoj radioterapiji zdjelice i statusu bolesti (rekurentna bolest, primarna bolest stadija III ili primarna bolest stadija IV). Liječenje se nastavilo sve do 3 godine ili do pojave neprihvatljive toksičnosti, progresije bolesti ili odluke ispitivača. Ocjena tumorskog statusa provodila se svakih 6 tjedana do 25. tjedna, zatim svakih 9 tjedana do 52. tjedna, a nakon toga svakih 12 tjedana. Nakon medijana praćenja od 37 mjeseci, 27 od 245 bolesnica randomiziranih za primanje dostarlimaba plus karboplatina i paklitaksela liječilo se dulje od 3 godine (završni datum prikupljanja podataka: 22. rujna 2023.).

Ključni kriteriji za sudjelovanje u ispitivanju bili su primarna bolest stadija III ili IV prema kriterijima Međunarodnog saveza za ginekologiju i opstetriciju (engl. *International Federation of Gynecology and Obstetrics,* FIGO), uključujući bolest stadija IIIA do IIIC1 uz prisutnost ocjenjive ili mjerljive bolesti prema verziji 1.1 kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours,* RECIST), bolest stadija IIIC1 u bolesnica s karcinosarkomom, svjetlostaničnim karcinomom, seroznim karcinomom ili karcinomom miješanog histološkog tipa (koji sadrži ≥ 10% stanica s histološkim značajkama karcinosarkoma, svjetlostaničnog karcinoma ili seroznog karcinoma) neovisno o prisutnosti ocjenjive ili mjerljive bolesti u nalazima oslikavanja te bolest stadija IIIC2 ili IV neovisno o prisutnosti ocjenjive ili mjerljive bolesti. Ispitivanje je uključivalo i bolesnice s prvim recidivom raka endometrija i malom vjerojatnošću izlječenja radioterapijom ili kirurškim zahvatom samostalno ili u kombinaciji, uključujući bolesnice s prvim recidivom bolesti koje prethodno nisu primale sistemsku terapiju protiv raka ili one koje su prethodno primile neoadjuvantnu/adjuvantnu sistemsku terapiju protiv raka i doživjele recidiv ili progresiju bolesti ≥ 6 mjeseci nakon završetka liječenja (prvi recidiv). Zračenje nije bilo dopušteno unutar 21 dana prije početka ispitivanog liječenja, izuzev palijativne radioterapije koja je bila dopuštena do tjedan dana prije početka ispitivanog liječenja.

Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema ocjeni ispitivača na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija u bolesnica s primarnim uznapredovalim ili rekurentnim rakom endometrija pozitivnim na dMMR/MSI-H i u svih bolesnica s primarnim uznapredovalim ili rekurentnim rakom endometrija (cjelokupna populacija) te ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) u svih bolesnica (cjelokupna populacija) s primarnim uznapredovalim ili rekurentnim rakom endometrija.

U ispitivanju RUBY djelotvornost se ocjenjivala u ukupno 494 bolesnice s rakom endometrija. Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su sljedeće: medijan dobi 65 godina (38% u dobi od 65 do 74 godine, 13% u dobi od 75 ili više godina); 77% bjelkinja, 12% crnkinja, 3% Azijki; funkcionalni ECOG status 0 (63%) ili 1 (37%); primarna bolest stadija III (19%), primarna bolest stadija IV (34%), rekurentni rak endometrija (48%); endometrioidni karcinom (55%), karcinom miješanog tipa (4%), karcinosarkom (9%), karcinom svijetlih stanica (3%), serozni karcinom (21%), drugo (8%); te prethodni kirurški zahvat (91%), prethodna radioterapija (28%), prethodna terapija protiv raka (20%).

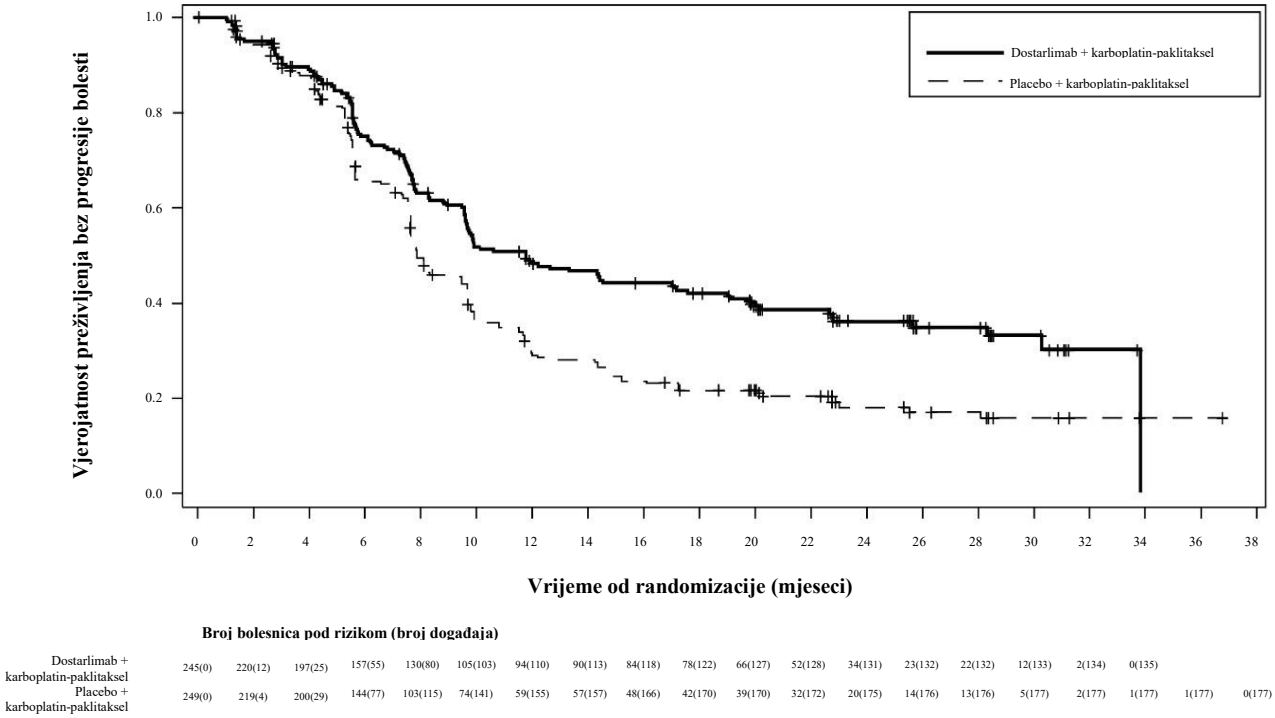
Status tumora s obzirom na dMMR/MSI-H utvrđivao se prospektivno lokalnim dijagnostičkim testovima (IHC, PCR ili NGS) ili testiranjem u središnjem laboratoriju (IHC) ako lokalni rezultati nisu bili dostupni.

Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 5 i na Slikama 1 i 2. PFS je prikazan u primarnoj analizi nakon medijana praćenja od 25 mjeseci. Rezultati za OS temelje se na rezultatima druge interim analize nakon medijana praćenja od 37 mjeseci. Primjena dostarlimaba plus karboplatin i paklitaksel pokazala je statistički značajno poboljšanje PFS-a prema ocjeni ispitivača (dMMR/MSI-H i cjelokupna populacija) te OS-a (cjelokupna populacija) u odnosu na primjenu placeba plus karboplatin i paklitaksel.

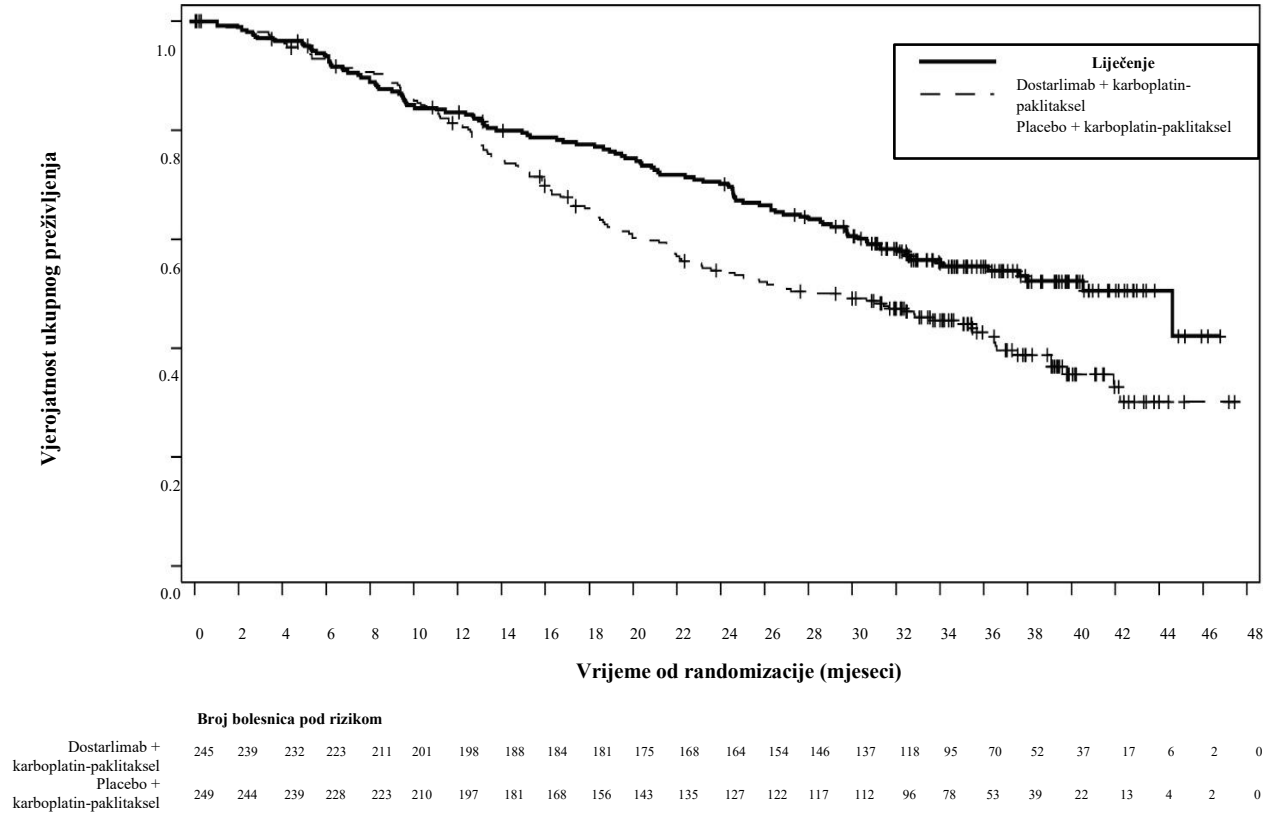
Tablica 5: Rezultati za djelotvornost u cjelokupnoj populaciji i u bolesnica s rakom endometrija pozitivnim na dMMR/MSI-H iz ispitivanja RUBY

Mjera ishoda	**Cjelokupna populacija**		**Populacija s dMMR/MSI-H**	
	Dostarlimab + karboplatin-paklitaksel (N=245)	**Placebo + karboplatin-paklitaksel (N=249)**	**Dostarlimab + karboplatin-paklitaksel (N=53)**	**Placebo + karboplatin-paklitaksel (N=65)**
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)[a]				
Medijan u mjesecima (95% CI)[b]	11,8 (9,6; 17,1)	7,9 (7,6; 9,5)	Nije dosegnut (11,8; ND)	7,7 (5,6; 9,7)
Broj (%) bolesnica s događajem	135 (55,1)	177 (71,1)	19 (35,8)	47 (72,3)
Omjer hazarda (95% CI)[c]	0,64 (0,51; 0,80)		0,28 (0,16; 0,50)	
p-vrijednost[d]	< 0,0001		< 0,0001	
Ukupno preživljenje (OS)[e,f]				
Medijan u mjesecima (95% CI)[b]	44,6 (32,6; ND)	28,2 (22,1; 35,6)	Nije dosegnut (ND; ND)	31,4 (20,3; ND)
Broj (%) bolesnica s događajem	109 (44,5)	144 (57,8)	12 (22,6)	35 (53,8)
Omjer hazarda (95% CI)[c]	0,69 (0,54; 0,89)		0,32 (0,17; 0,63)	
p-vrijednost[d]	0,0020		NP[g]	
Postotak objektivnog odgovora (ORR)[h]				
ORR, n (%) (95% CI)	149 (70,3) (63,6; 76,3)	142 (64,8) (58,1; 71,2)	38 (77,6) (63,4; 88,2)	40 (69,0) (55,5; 80,5)
Trajanje odgovora (DOR)[h, i]				
Medijan u mjesecima (95% CI)[b]	10,6 (8,2; 17,6)	6,2 (4,4; 6,7)	Nije dosegnut (10,1; ND)	5,4 (3,9; 8,1)

CI (engl. *confidence interval*): interval pouzdanosti; NP = nije primjenjivo, ND = nije dosegnut
[a] Medijan praćenja od 25 mjeseci (završni datum prikupljanja podataka: 28. rujna 2022.).
[b] Prema Brookmeyer i Crowley metodi
[c] Na temelju stratificiranog Coxovog regresijskog modela.
[d] Jednostrana p-vrijednost prema stratificiranom log-rang testu.
[e] Ukupno preživljenje (OS) primarna je mjera ishoda samo za cjelokupnu populaciju.
[f] Medijan praćenja od 37 mjeseci (završni datum prikupljanja podataka: 22. rujna 2023.).
[g] Nije statistički značajno jer nije provedeno testiranje hipoteze za ukupno preživljenje u populaciji pozitivnoj na dMMR/MSI-H.
[h] Procijenjeno od strane ispitivača prema RECIST v1.1 kriterijima.



Slika 2. Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja u svih bolesnica (ukupna populacija) s rakom endometrija (ispitivanje RUBY)



GARNET: odrasle bolesnice s rekurentnim ili uznapredovalim rakom endometrija pozitivnim na dMMR/MSI-H kojima je bolest uznapredovala tijekom ili nakon liječenja protokolom koji je sadržavao platinu

Djelotvornost i sigurnost dostarlimaba u monoterapiji ocjenjivale su se u ispitivanju GARNET, multicentričnom, nekontroliranom, otvorenom ispitivanju s više paralelnih kohorti. U ispitivanje GARNET bile su uključene proširene kohorte bolesnica s rekurentnim ili uznapredovalim solidnim

tumorima i ograničenim dostupnim mogućnostima liječenja. U kohortu A1 bile su uključene bolesnice s rakom endometrija pozitivnim na dMMR/MSI-H kojima je bolest uznapredovala tijekom ili nakon liječenja protokolom koji je sadržavao platinu.

Bolesnici su primali 500 mg dostarlimaba svaka 3 tjedna tijekom prva 4 ciklusa, a zatim 1000 mg dostarlimaba svakih 6 tjedana. Liječenje se nastavilo do pojave neprihvatljive toksičnosti ili progresije bolesti tijekom do dvije godine.

Glavne mjere ishoda za djelotvornost bile su stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) i trajanje odgovora prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg radiološkog povjerenstva (engl. *blinded independent central radiologists' review,* BICR) na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija. Populaciju za ocjenu djelotvornosti činili su bolesnici koji su na početku ispitivanja imali mjerljivu bolest prema ocjeni BICR-a i bili praćeni tijekom najmanje 24 tjedna ili koji su bili praćeni manje od 24 tjedna i prekinuli liječenje zbog nuspojava ili progresije bolesti.

U ispitivanju GARNET djelotvornost lijeka ocjenjivala se u ukupno 143 bolesnice s rakom endometrija pozitivnim na dMMR/MSI-H. Početne značajke te 143 bolesnice bile su sljedeće: medijan dobi 65 godina (52% u dobi od 65 ili više godina), 77% bjelkinja, 3,5% Azijki, 2,8% crnkinja te funkcionalni ECOG status 0 (39%) ili 1 (61%). U trenutku dijagnoze 21% bolesnica s rakom endometrija pozitivnim na dMMR/MSI-H imalo je bolest stadija IV prema FIGO kriterijima. Pri uključivanju u ispitivanje (posljednja ocjena stadija prema FIGO klasifikaciji) 67% bolesnica imalo je bolest FIGO stadija IV. Medijan broja prethodnih linija liječenja iznosio je jedan: 63% bolesnica prethodno je primilo jednu liniju liječenja, a njih 37% dvije ili više linija. Četrdeset i devet bolesnica (34%) je prije sudjelovanja u ispitivanju primilo samo neoadjuvantnu ili adjuvantnu terapiju.

Status tumora s obzirom na dMMR/MSI-H utvrđivao se prospektivno lokalnim testiranjem. Za utvrđivanje ekspresije dMMR/MSI-H u tumorskim uzorcima koristili su se lokalni dijagnostički testovi (IHC, PCR ili NGS) dostupni na ispitivačkim mjestima. Na većini se ispitivačkih mjesta koristio IHC kao najčešće dostupan test.

U Tablici 6 prikazani su podaci o djelotvornosti za 143 bolesnice. Ukupan medijan trajanja liječenja u tjednima iznosio je 34 (raspon: 2 – 220). Dvadeset i četiri posto (24%) bolesnica liječenih dostarlimabom u bilo kojoj dozi primalo je terapiju tijekom > 102 tjedna (2 godine).

Tablica 6: Rezultati za djelotvornost u bolesnica s rakom endometrija pozitivnim na dMMR/MSI-H iz ispitivanja GARNET

Mjera ishoda	**Rezultati (N = 143)**[a]
Stopa objektivnog odgovora (ORR)	
ORR, n (%) (95% CI)	65 (45,5) (37,1; 54,0)
Stopa potpunog odgovora, n (%)	23 (16,1)
Stopa djelomičnog odgovora, n (%)	42 (29,4)
Trajanje odgovora[b]	
Medijan u mjesecima	Nije dosegnut
Bolesnice s trajanjem odgovora ≥ 12 mjeseci, n (%)	52 (80,0)
Bolesnice s trajanjem odgovora ≥ 24 mjeseca, n (%)	29 (44,6)
Stopa kontrole bolesti[c]	
Stopa kontrole bolesti, n (%) (95% CI)	86 (60,1) (51,6; 68,2)

CI: interval pouzdanosti

[a] Podaci o djelotvornosti nakon medijana praćenja od 27,6 mjeseci (završni datum prikupljanja podataka: 1. studenog 2021.)

[b] U bolesnica s djelomičnim ili potpunim odgovorom.

[c] Uključuje bolesnice s potpunim odgovorom, djelomičnim odgovorom i stabilnom bolešću tijekom najmanje 12 tjedana.

Djelotvornost i PD-L1 status

Klinička aktivnost opažena je neovisno o kombiniranom pozitivnom rezultatu (engl. *combined positive score,* CPS) za tumorsku ekspresiju PD-L1 dobivenom IHC metodom. Povezanost između PD-L1 statusa i djelotvornosti analizirala se *post hoc* u bolesnica s dostupnim uzorcima tkiva (N = 81) u populaciji za ocjenu djelotvornosti iz kohorte A1 ispitivanja GARNET na temelju podataka prikupljenih do završnog datuma prikupljanja podataka 1. ožujka 2020. Među 23 bolesnice kojima je CPS za PD-L1 bio < 1% ORR je iznosio 30,4% (7/23; 95% CI: 13,2; 52,9), dok je među 58 bolesnica kojima je CPS za PD-L1 bio ≥ 1% ORR iznosio 55,2% (32/58; 95% CI: 41,5; 68,3).

Starije bolesnice

Od 108 bolesnica liječenih dostarlimabom u populaciji za ocjenu djelotvornosti iz ispitivanja GARNET, njih 50,0% bilo je starije od 65 godina.

U starijoj su populaciji opaženi dosljedni rezultati, a ORR prema ocjeni BICR-a (95% CI) u bolesnica u dobi od ≥ 65 godina iznosio je 42,6% (29,2%; 56,8%).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja dostarlimaba u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje svih stanja uključenih u kategoriju zloćudnih novotvorina, osim novotvorina krvotvornog i limfoidnog tkiva (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika dostarlimaba ocjenjivala se u monoterapiji i u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom.

Svojstva dostarlimaba u monoterapiji ili u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom utvrđena su populacijskom farmakokinetičkom analizom koja je obuhvatila 869 bolesnica s različitim solidnim tumorima, uključujući 546 bolesnica s rakom endometrija. Primjenom dostarlimaba u preporučenoj terapijskoj dozi za monoterapiju (500 mg intravenski svaka 3 tjedna kod prve 4 doze, a zatim 1000 mg svakih 6 tjedana) ili u preporučenoj terapijskoj dozi za kombinaciju s karboplatinom i paklitakselom (500 mg intravenski svaka 3 tjedna kod prvih 6 doza, a zatim 1000 mg svakih 6 tjedana) postiže se približno dvostruka akumulacija (C_{min}), što je u skladu s terminalnim poluvijekom tog lijeka ($t_{1/2}$). Izloženost dostarlimabu bila je slična kod njegove primjene u monoterapiji i/ili u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom.

Apsorpcija

Budući da se dostarlimab primjenjuje intravenskim putem, procjena apsorpcije nije primjenjiva.

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije dostarlimaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 5,8 l (CV% od 14,9%).

Biotransformacija

Dostarlimab je terapijsko IgG4 monoklonsko protutijelo za koje se očekuje da će ga lizosomi nakon pinocitoze ili receptorima posredovane endocitoze kataboličkim putem razgraditi na male peptide, aminokiseline i male ugljikohidrate. Razgradni produkti izlučuju se putem bubrega ili se vraćaju u zalihe nutrijenata bez bioloških učinaka.

Eliminacija

Srednja vrijednost klirensa lijeka u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 0,007 l/h (CV% od 30,2%). Vrijednost $t_{1/2}$ u stanju dinamičke ravnoteže je 23,2 dana (CV% od 20,8%).

Procijenjeni klirens dostarlimaba bio je 7,8% manji kad se dostarlimab primjenjivao u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom. Nije opažen značajan učinak na izloženost dostarlimabu.

Linearnost/nelinearnost

Izloženost lijeku (i maksimalna koncentracija [C_{max}] i površina ispod krivulje koncentracije lijeka kroz vrijeme, [$AUC_{0\text{-}tau}$] i [$AUC_{0\text{-}inf}$]) bila je približno proporcionalna dozi.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Temeljem podataka o odnosu između izloženosti, djelotvornosti i sigurnosti lijeka, nema klinički značajnih razlika u djelotvornosti i sigurnosti dostarlimaba kad se udvostruči izloženost tom lijeku. Zauzetost svih receptora, utvrđena funkcijskim testom kojim se mjere i izravno vezivanje za PD-1 i proizvodnja interleukina 2 (IL-2), održala se tijekom cijelog intervala doziranja kod primjene lijeka prema preporučenom terapijskom režimu doziranja.

Posebne populacije

Populacijska farmakokinetička analiza podataka o bolesnicima pokazuje da dob (raspon: 24 – 86 godina), spol, rasa, etničko podrijetlo ili vrsta tumora nemaju klinički važnog učinka na klirens dostarlimaba.

Oštećenje funkcije bubrega

Oštećenje bubrežne funkcije ocjenjivalo se na temelju procijenjenog klirensa kreatinina [CL_{CR} ml/min] (normalna funkcija: $CL_{CR} \geq 90$ ml/min, n = 305; blago oštećenje: $CL_{CR} = 60 – 89$ ml/min, n = 397; umjereno oštećenje: $CL_{CR} = 30 – 59$ ml/min, n = 164; teško oštećenje: $CL_{CR} = 15 – 29$ ml/min, n = 3 i završni stadij bubrežne bolesti: $CL_{CR} < 15$ ml/min, n = 1). Učinak oštećenja bubrežne funkcije na klirens dostarlimaba ocjenjivao se u populacijskim farmakokinetičkim analizama u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije u usporedbi s onima s normalnom bubrežnom funkcijom. Nisu primijećene klinički važne razlike u klirensu dostarlimaba između bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije i onih s normalnom bubrežnom funkcijom. Podaci o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije su ograničeni.

Oštećenje funkcije jetre

Oštećenje jetrene funkcije ocjenjivalo se prema kriterijima za ocjenu poremećaja jetrene funkcije Američkog nacionalnog instituta za rak na temelju vrijednosti ukupnog bilirubina i AST-a (normalna funkcija: ukupan bilirubin i AST ≤ GGN, n = 772; blago oštećenje: ukupni bilirubin > GGN do 1,5 x GGN ili AST > GGN, n = 92; te umjereno oštećenje: ukupni bilirubin > 1,5 – 3 x GGN uz bilo koju vrijednost AST-a, n = 5). Učinak oštećenja jetrene funkcije na klirens dostarlimaba ocjenjivao se u populacijskim farmakokinetičkim analizama u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije u usporedbi s onima s normalnom jetrenom funkcijom. Nisu primijećene klinički značajne razlike u klirensu dostarlimaba između bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije i onih s normalnom jetrenom funkcijom. Podaci o primjeni u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije su ograničeni, dok za one s teškim oštećenjem jetrene funkcije nema podataka.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza na makaki majmunima u trajanju do 3 mjeseca. Nisu provedena ispitivanja kancerogenog i genotoksičnog potencijala dostarlimaba. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne

toksičnosti dostarlimaba na životinjama. U mišjim modelima gravidnosti pokazalo se da blokiranje signalizacije putem PD-L1 smanjuje toleranciju na plod i povećava stopu gubitka ploda. Ti rezultati ukazuju na mogući rizik da bi primjena dostarlimaba u trudnoći mogla naškoditi plodu, uključujući povećane stope pobačaja ili mrtvorođenja.

U 1-mjesečnom i 3-mjesečnom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza nije bilo vidljivih učinaka na reproduktivne organe mužjaka i ženki majmuna; međutim, ti rezultati ne moraju uopće odražavati mogući klinički rizik zbog nezrelosti reproduktivnog sustava životinja na kojima su se provodila ispitivanja. Stoga i dalje nije poznato ima li ovaj lijek toksične učinke na plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

trinatrijev citrat dihidrat (E331)
citratna kiselina hidrat (E330)
L-argininklorid
natrijev klorid
polisorbat 80 (E433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine

Nakon razrjeđivanja

Ako se lijek ne primijeni odmah, kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazane su tijekom 24 sata na temperaturi od 2 °C – 8 °C te tijekom 6 sati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) od pripreme/razrjeđivanja lijeka do završetka njegove primjene.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 10 ml načinjena od prozirnog borosilikatnog stakla tipa I i zatvorena sivim klorobutilnim elastomernim čepom obloženim fluoropolimerom te aluminijskim prstenom s *flip-off* zatvaračem, koja sadrži 500 mg dostarlimaba.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema/razrjeđivanje

Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se isključila moguća prisutnost vidljivih čestica i promjena boje. JEMPERLI je blago opalescentna bezbojna do žuta otopina. Bacite bočicu ako sadrži vidljive čestice.

JEMPERLI je kompatibilan s vrećicama za intravensku infuziju načinjenima od polivinilklorida (PVC) s di(2-etilheksil)ftalatom (DEHP) ili bez njega, etilen-vinil acetata, polietilena (PE), polipropilena (PP) ili poliolefinske mješavine (PP+PE) te sa štrcaljkama načinjenima od polipropilena.

Za dozu od 500 mg, izvucite 10 ml lijeka JEMPERLI iz bočice i prenesite ga u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinu glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%). Konačna koncentracija razrijeđene otopine treba biti između 2 mg/ml i 10 mg/ml. Ukupan volumen otopine za infuziju ne smije premašiti 250 ml. Za to će možda biti potrebno izvući volumen otopine za razrjeđivanje iz vrećice za intravensku infuziju prije dodavanja volumena lijeka JEMPERLI u vrećicu za intravensku infuziju.

- Na primjer, ako se priprema doza od 500 mg u vrećici za intravensku infuziju s 250 ml otopine, da bi se dobila koncentracija od 2 mg/ml potrebno je izvući 10 ml otopine za razrjeđivanje iz vrećice za intravensku infuziju od 250 ml. Zatim je potrebno izvući 10 ml lijeka JEMPERLI iz bočice i prenijeti ga u vrećicu za intravensku infuziju.

Za dozu od 1000 mg, izvucite po 10 ml lijeka JEMPERLI iz svake od dviju bočica (ukupno izvucite 20 ml) i prenesite ga u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinu glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%). Konačna koncentracija razrijeđene otopine treba biti između 4 mg/ml i 10 mg/ml. Ukupan volumen otopine za infuziju ne smije premašiti 250 ml. Za to će možda biti potrebno izvući volumen otopine za razrjeđivanje iz vrećice za intravensku infuziju prije dodavanja volumena lijeka JEMPERLI u vrećicu za intravensku infuziju.

- Na primjer, ako se priprema doza od 1000 mg u vrećici za intravensku infuziju s 250 ml otopine, da bi se dobila koncentracija od 4 mg/ml potrebno je izvući 20 ml otopine za razrjeđivanje iz vrećice za intravensku infuziju od 250 ml. Zatim je potrebno izvući 10 ml lijeka JEMPERLI iz svake od dviju bočica, što je ukupno 20 ml, i prenijeti ga u vrećicu za intravensku infuziju.

Promiješajte razrijeđenu otopinu nježnim okretanjem vrećice. Nemojte tresti pripremljenu infuzijsku vrećicu. Bacite sav neupotrijebljen lijek koji je preostao u bočici.

Čuvanje

Sve do pripreme lijek treba čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Pripremljena doza može se čuvati:

- na sobnoj temperaturi do 25 °C tijekom najviše 6 sati od razrjeđivanja lijeka do završetka primjene infuzije
- u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom najviše 24 sata od razrjeđivanja lijeka do završetka primjene infuzije. Ako se lijek čuva u hladnjaku, prije primjene treba pričekati da se razrijeđena otopina ugrije na sobnu temperaturu.

Primjena

JEMPERLI primjenjuje zdravstveni radnik intravenskom infuzijom uz pomoć pumpe za intravensku infuziju tijekom razdoblja od 30 minuta. Cjevčice trebaju biti načinjene od PVC-a, platinom otvrdnutog silikona ili PP-a, priključci od PVC-a ili polikarbonata, a igle od nehrđajućeg čelika. Tijekom primjene lijeka JEMPERLI mora se koristiti ugrađeni polietersulfonski (PES) filtar veličine pora od 0,2 ili 0,22 mikrona.

JEMPERLI se ne smije primijeniti brzom ni bolusnom intravenskom injekcijom.

Istom se infuzijskom linijom ne smiju istodobno primjenjivati drugi lijekovi.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1538/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. travnja 2021.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15. veljače 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken, PA, 19428
SAD

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka JEMPERLI (dostarlimab) na tržište u pojedinoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa.

Cilj je edukacijskog programa povećati svijest bolesnica o znakovima i simptomima mogućih imunološki uzrokovanih nuspojava povezanih s liječenjem dostarlimabom.

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je JEMPERLI stavljen u promet svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati taj lijek dobiju sljedeći edukacijski paket:

- Karticu za bolesnice

Kartica za bolesnice mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

- opis glavnih znakova i simptoma imunološki uzrokovanih nuspojava
- napomenu da je važno da bolesnice odmah obavijeste nadležnog liječnika/medicinsku sestru u slučaju pojave ili pogoršanja simptoma i da se ne pokušavaju same liječiti
- napomenu da je važno da Karticu za bolesnice uvijek nose sa sobom i da je pokažu pri svakom posjetu nekom drugom zdravstvenom radniku koji im nije propisao lijek JEMPERLI (npr. zdravstvenim radnicima u hitnoj službi)
- kontaktne podatke liječnika koji im je propisao JEMPERLI i upozorenje drugim zdravstvenim radnicima u svim situacijama, uključujući i hitne slučajeve, da bolesnica primjenjuje JEMPERLI

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

JEMPERLI 500 mg koncentrat za otopinu za infuziju
dostarlimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan bočica od 10 ml sterilnog koncentrata sadrži 500 mg dostarlimaba.
Jedan ml sterilnog koncentrata sadrži 50 mg dostarlimaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: trinatrijev citrat dihidrat, citratna kiselina hidrat, L-argininklorid, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica od 10 ml (500 mg)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenski.
Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Pročitajte uputu o lijeku za informacije o roku valjanosti rekonstituiranog lijeka.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1538/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

JEMPERLI 500 mg sterilni koncentrat
dostarlimab
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 ml (500 mg)

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

JEMPERLI 500 mg koncentrat za otopinu za infuziju
dostarlimab

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam dati Karticu za bolesnice. Pobrinite se da tu karticu nosite sa sobom tijekom liječenja lijekom JEMPERLI.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je JEMPERLI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati JEMPERLI
3. Kako se JEMPERLI primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati JEMPERLI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je JEMPERLI i za što se koristi

JEMPERLI sadrži djelatnu tvar dostarlimab, koja je *monoklonsko protutijelo*, tj. jedna vrsta proteina oblikovana tako da prepozna specifičnu ciljnu tvar u tijelu i veže se za nju.

JEMPERLI djeluje tako što pomaže imunosnom sustavu da se bori protiv raka.

JEMPERLI se koristi u odraslih osoba za liječenje jedne vrste raka koji se zove *rak endometrija* (rak sluznice maternice). Primjenjuje se nakon prve dijagnoze raka, kada se rak proširio ili se ne može ukloniti kirurškim zahvatom ili kada je uznapredovao tijekom ili nakon prethodnog liječenja.

JEMPERLI se može primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima za rak. Važno je da pročitate upute o lijeku i za druge lijekove za rak koje ćete možda primati. Ako imate bilo kakvih pitanja o tim lijekovima, obratite se svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete primati JEMPERLI

Ne smijete primiti JEMPERLI:
- ako ste alergični na dostarlimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite JEMPERLI ako imate:

- tegobe s imunosnim sustavom
- plućne ili dišne tegobe
- jetrene ili bubrežne tegobe
- ozbiljan osip
- bilo koju drugu zdravstvenu tegobu

Simptomi na koje trebate obratiti pozornost
JEMPERLI može uzrokovati ozbiljne nuspojave, koje u nekim slučajevima mogu postati opasne po život i dovesti do smrti. Te se nuspojave mogu javiti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja ili čak nakon njegova završetka. Možete imati i više nuspojava u isto vrijeme.

Morate biti upoznati s mogućim simptomima kako bi Vam liječnik mogao po potrebi dati odgovarajuću terapiju za nuspojave.

➔ **Pročitajte informacije** navedene u odlomku „Simptomi ozbiljnih nuspojava" u dijelu 4. Ako imate bilo kakvih pitanja ili nedoumica, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

Djeca i adolescenti
JEMPERLI se ne smije koristiti u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i JEMPERLI
Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Neki lijekovi mogu ometati djelovanje lijeka JEMPERLI:
- lijekovi koji oslabljuju imunosni sustav - primjerice, *kortikosteroidi*, kao što je prednizon

→ **Obavijestite svog liječnika** ako uzimate neki od tih lijekova.

Međutim, jednom kada započnete liječenje lijekom JEMPERLI, liječnik Vam može dati kortikosteroide radi ublažavanja mogućih nuspojava.

Trudnoća
- **Ne smijete primati JEMPERLI ako ste trudni,** osim ako Vam to izričito ne preporuči Vaš liječnik.
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.
- JEMPERLI može naškoditi Vašem nerođenom djetetu ili uzrokovati njegovu smrt.
- Ako ste žena koja može zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu **kontracepciju** tijekom liječenja lijekom JEMPERLI i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze tog lijeka.

Dojenje
- Ako dojite, **obratite se svom liječniku** za savjet prije nego što primite ovaj lijek.
- **Ne smijete dojiti** tijekom liječenja lijekom JEMPERLI i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze tog lijeka.
- Nije poznato izlučuje li se djelatna tvar lijeka JEMPERLI u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima
Nije vjerojatno da će JEMPERLI utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, ako se pojave nuspojave koje utječu na Vašu sposobnost koncentracije i reagiranja, budite oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

JEMPERLI sadrži polisorbat 80
Ovaj lijek sadrži 2 mg polisorbata 80 u jednoj doznoj jedinici. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

JEMPERLI sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, JEMPERLI se prije primjene miješa s otopinom koja može sadržavati natrij. Razgovarajte s liječnikom ako ste na prehrani s niskim udjelom soli.

3. Kako se JEMPERLI primjenjuje

JEMPERLI ćete primati u bolnici ili klinici, pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju raka.

Kad se JEMPERLI primjenjuje samostalno, preporučena doza iznosi 500 mg svaka 3 tjedna tijekom prve 4 doze, a zatim 1000 mg svakih 6 tjedana za sve sljedeće doze.

Kad se JEMPERLI primjenjuje u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom, preporučena doza lijeka JEMPERLI iznosi 500 mg svaka 3 tjedna tijekom prvih 6 doza, a zatim 1000 mg svakih 6 tjedana za sve sljedeće doze.

Liječnik će Vam davati JEMPERLI dripom u venu (*intravenskom infuzijom*) tijekom razdoblja od približno 30 minuta.

Vaš će liječnik odlučiti koliko ciklusa liječenja trebate primiti.

Ako ste propustili termin za primanje lijeka JEMPERLI

➔ **Odmah nazovite liječnika ili bolnicu** i dogovorite novi termin.

Vrlo je važno da ne propustite primiti dozu ovog lijeka.

Ako prestanete primati JEMPERLI
Prekid liječenja mogao bi zaustaviti djelovanje lijeka. Nemojte prekinuti liječenje lijekom JEMPERLI ako o tome prethodno niste razgovarali sa svojim liječnikom.

Kartica za bolesnice
Važne informacije iz ove upute o lijeku pronaći ćete i u Kartici za bolesnice koju ste dobili od liječnika. Važno je da čuvate Karticu za bolesnice i da je pokažete svom partneru ili njegovateljima.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke od tih nuspojava mogu biti ozbiljne pa morate znati na koje simptome trebate obratiti pozornost.

Simptomi ozbiljnih nuspojava
JEMPERLI može uzrokovati ozbiljne nuspojave. Ako razvijete simptome, **morate obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru što je prije moguće.** Liječnik će Vam možda dati druge lijekove kako bi spriječio ozbiljnije komplikacije i ublažio simptome. Liječnik će možda odlučiti i da trebate propustiti dozu lijeka JEMPERLI ili čak potpuno prekinuti liječenje.

Stanja	Mogući simptomi
Upala pluća *(pneumonitis)*	• nedostatak zraka • bol u prsnom košu • pojava ili pogoršanje kašlja
Upala crijeva *(kolitis, enteritis, vaskulitis probavnog sustava)*	• proljev ili češće pražnjenje crijeva nego inače • crne, katranaste, ljepljive stolice; krv ili sluz u stolici • jaka bol u trbuhu ili osjetljivost trbuha na dodir • mučnina, povraćanje

Stanja	**Mogući simptomi**
Upala jednjaka i želuca *(ezofagitis, gastritis)*	• otežano gutanje • smanjen tek • žarenje u prsnom košu (žgaravica) • bol u prsnom košu ili gornjem dijelu trbuha • mučnina, povraćanje
Upala jetre (*hepatitis)*	• mučnina, povraćanje • gubitak teka • bol na desnoj strani abdomena (trbuha) • žuta boja kože ili bjeloočnica • tamna mokraća • veća sklonost krvarenju ili nastanku modrica nego inače
Upala žlijezda koje luče hormone *(naročito štitnjače, hipofize, nadbubrežnih žlijezda i gušterače)*	• ubrzani otkucaji srca • smanjenje ili povećanje tjelesne težine • pojačano znojenje • opadanje kose • osjećaj hladnoće • zatvor • bol u trbuhu • produbljenje glasa • bolovi u mišićima • omaglica ili nesvjestica • glavobolja koja ne prolazi ili neuobičajena glavobolja
Šećerna bolest tipa 1, uključujući dijabetičku ketoacidozu (kiselinu u krvi uzrokovanu šećernom bolešću)	• jači osjećaj gladi ili žeđi nego inače • češća potreba za mokrenjem, uključujući noću • gubitak tjelesne težine • mučnina, povraćanje • bol u želucu • umor • neuobičajena pospanost • poteškoće s jasnim razmišljanjem • slatkast ili voćni zadah • duboko ili ubrzano disanje
Upala bubrega *(nefritis)*	• promjena u količini ili boji mokraće • oticanje gležnjeva • gubitak teka • krv u mokraći
Upala kože	• osip, svrbež, suha koža, ljuštenje kože ili ranice na koži • vrijedovi u ustima, nosu, grlu ili na spolnim organima
Upala srčanog mišića *(miokarditis)*	• otežano disanje • omaglica ili nesvjestica • vrućica • bol i stezanje u prsnom košu • simptomi nalik gripi

Stanja	Mogući simptomi
Upala mozga i živčanog sustava *(mijastenički sindrom/miastenija gravis/Guillain-Barréov sindrom, encefalitis)*	• ukočen vrat • glavobolja • vrućica, zimica • povraćanje • osjetljivost očiju na svjetlost • slabost očnih mišića, spuštene vjeđe • suhe oči i zamagljen vid • otežano gutanje, suha usta • otežan govor • smetenost i pospanost • omaglica • utrnulost, trnci i bockanje u šakama i stopalima • bol • bol u mišićima • poteškoće s hodanjem ili podizanjem predmeta • nepravilni otkucaji srca ili poremećaj krvnog tlaka
Upala kralježnične moždine *(mijelitis)*	• bol • utrnulost • trnci ili slabost u rukama ili nogama • tegobe s mokraćnim mjehurom ili crijevima, uključujući češću potrebu za mokrenjem, urinarnu inkontinenciju, otežano mokrenje i zatvor
Upala očiju	• promjene vida
Upala drugih organa	• jaka ili dugotrajna bol u mišićima ili zglobovima • izrazita mišićna slabost • otečene ili hladne šake ili stopala • umor

Reakcije na infuziju
U nekih se osoba nakon primjene infuzije mogu javiti reakcije nalik alergijskima. Te se reakcije obično javljaju unutar nekoliko minuta ili sati, no mogu se razviti i do 24 sata nakon liječenja.

Simptomi uključuju:
- nedostatak zraka ili piskanje pri disanju
- svrbež ili osip
- navale crvenila
- omaglicu
- zimicu ili tresenje
- vrućicu
- pad krvnog tlaka (osjećaj nesvjestice)

Odbacivanje presatka solidnog organa, uključujući reakciju presatka protiv primatelja u osoba kojima je presađena koštana srž (matične stanice) dobivena od darivatelja (alogeno presađivanje). Te komplikacije mogu biti ozbiljne i dovesti do smrti, a mogu se javiti neovisno o tome je li presađivanje provedeno prije ili nakon liječenja lijekom JEMPERLI. Zdravstveni radnik nadzirat će Vas kako bi uočio te komplikacije.

➔ **Odmah potražite liječničku pomoć** ako mislite da biste mogli imati reakciju.

Nuspojave u nastavku prijavljene su kad se JEMPERLI primjenjivao samostalno.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u **više od 1 na 10** osoba):
- smanjen broj crvenih krvnih stanica *(anemija)*
- smanjena aktivnost štitnjače

- proljev; mučnina, povraćanje
- crvenilo kože ili kožni osip, mjehurići na koži ili sluznicama, svrbež kože
- bol u zglobovima
- visoka tjelesna temperatura, vrućica
- povišene razine jetrenih enzima u krvi.

➔ **Pogledajte prethodno navedenu tablicu** za simptome mogućih ozbiljnih nuspojava.

Česte nuspojave (mogu se javiti u **do 1 na 10** osoba):
- prekomjerno aktivna štitnjača
- smanjeno lučenje hormona nadbubrežnih žlijezda *(insuficijencija nadbubrežnih žlijezda)*
- upala pluća
- upala sluznice debelog crijeva
- upala gušterače
- upala želuca
- upala jetre
- bol u mišićima
- zimica
- reakcija na infuziju
- reakcija preosjetljivosti na infuziju.

➔ **Pogledajte gornju tablicu** za simptome mogućih ozbiljnih nuspojava.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u **do 1 na 100** osoba):
- upala mozga
- raspadanje crvenih krvnih stanica *(autoimuna hemolitička anemija)*
- upala hipofize (žlijezde smještene na bazi mozga)
- upala štitnjače
- šećerna bolest tipa 1 ili komplikacije šećerne bolesti *(dijabetička ketoacidoza)*
- upala jednjaka
- stanje kod kojeg mišići postaju slabi i brzo se zamaraju *(miastenija gravis)*
- upala zglobova
- upala mišića
- upala oka - šarenice (obojeni dio oka) i zrakastog tijela (dio oko šarenice)
- upala bubrega.

➔ **Pogledajte gornju tablicu** za simptome mogućih ozbiljnih nuspojava.

Druge prijavljene nuspojave (učestalost nepoznata):
- celijakija (za koju su karakteristični simptomi kao što su bol u trbuhu, proljev i nadutost nakon konzumacije hrane koja sadrži gluten);
- nedostatak ili smanjenje razine probavnih enzima koje proizvodi gušterača (egzokrina insuficijencija gušterače).

Nuspojave u nastavku prijavljene su kad se JEMPERLI primjenjivao u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u **više od 1 na 10** osoba):
- nedostatna aktivnost štitnjače
- kožni osip
- suha koža
- visoka tjelesna temperatura, vrućica
- povišene razine jetrenih enzima u krvi.

➔ **Pogledajte gornju tablicu** za simptome mogućih ozbiljnih nuspojava.

Česte nuspojave (mogu se javiti u **do 1 na 10** osoba):
- prekomjerno aktivna štitnjača
- upala pluća
- upala sluznice debelog crijeva *(kolona)*
- upala gušterače.

➔ **Pogledajte gornju tablicu** za simptome mogućih ozbiljnih nuspojava.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u **do 1 na 100** osoba):
- upala štitnjače
- smanjeno lučenje hormona nadbubrežnih žlijezda *(insuficijencija nadbubrežnih žlijezda)*
- šećerna bolest tipa 1
- stanje kod kojeg mišići postaju slabi i brzo se zamaraju *(mijastenički sindrom)*
- upala živaca koja može uzrokovati bol, utrnulost, mišićnu slabost i poteškoće s hodanjem (*Guillain-Barréov sindrom*)
- upala srčanog mišića
- upala želuca
- upala krvnih žila u jednjaku, želucu ili crijevima
- upala oka
- upala zglobova
- upala mišića
- upala u cijelom tijelu.

➔ **Pogledajte gornju tablicu** za simptome mogućih ozbiljnih nuspojava.

Druge prijavljene nuspojave (učestalost nepoznata):
- celijakija (za koju su karakteristični simptomi kao što su bol u trbuhu, proljev i nadutost nakon konzumacije hrane koja sadrži gluten);
- nedostatak ili smanjenje razine probavnih enzima koje proizvodi gušterača (egzokrina insuficijencija gušterače).

➔ **Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri što je prije moguće a**ko primijetite bilo koji od navedenih simptoma.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati JEMPERLI

JEMPERLI ćete primati u bolnici ili klinici, a za njegovo će čuvanje biti odgovorni zdravstveni radnici.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ako se ne upotrijebi odmah, pripremljena infuzija može se čuvati najviše 24 sata na temperaturi od 2 °C – 8 °C ili najviše 6 sati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) od trenutka pripreme/razrjeđivanja lijeka do završetka njegove primjene.

Lijek se ne smije primijeniti ako sadrži vidljive čestice.

Neiskorišteni lijek ne smije se čuvati za kasniju uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što JEMPERLI sadrži

- Djelatna tvar je dostarlimab.
- Jedna bočica od 10 ml koncentrata za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat) sadrži 500 mg dostarlimaba.
- Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 50 mg dostarlimaba.
- Drugi sastojci su: trinatrijev citrat dihidrat (E331), citratna kiselina hidrat (E330), L-argininklorid, natrijev klorid, polisorbat 80 (E433) i voda za injekcije (pogledajte dio 2).

Kako JEMPERLI izgleda i sadržaj pakiranja

JEMPERLI je bistra do blago opalescentna, bezbojna do žuta otopina koja praktički ne sadrži vidljive čestice.

Dostupna je u kutijama koje sadrže jednu staklenu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska
D24 YK11

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Lietuva
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България
GlaxoSmithKline Trading Services Limited

Luxembourg/Luxemburg
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

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 Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

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

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

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

Hrvatska
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +385 80078708

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

Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Magyarország
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 8006500

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 80067252

Slovenija
GlaxoSmithKline Trading Services
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

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

Κύπρος
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

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

Latvija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija
Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Priprema/razrjeđivanje, čuvanje i primjena otopine za infuziju:

- Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost vidljivih čestica i promjena boje. JEMPERLI je blago opalescentna bezbojna do žuta otopina. Bacite bočicu ako sadrži vidljive čestice.
- JEMPERLI je kompatibilan s vrećicama za intravensku infuziju načinjenima od polivinilklorida (PVC) s di(2-etilheksil)ftalatom (DEHP) ili bez njega, etilen-vinil acetata, polietilena (PE), polipropilena (PP) ili poliolefinske mješavine (PP+PE) te sa štrcaljkama načinjenima od polipropilena.
- Za dozu od 500 mg, izvucite 10 ml lijeka JEMPERLI iz bočice i prenesite ga u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinu glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%). Konačna koncentracija razrijeđene otopine treba biti između 2 mg/ml i 10 mg/ml. Ukupan volumen otopine za infuziju ne smije premašiti 250 ml. Za to će možda biti potrebno izvući volumen otopine za razrjeđivanje iz vrećice za intravensku infuziju prije dodavanja volumena lijeka JEMPERLI u vrećicu za intravensku infuziju.
  - Na primjer, ako se priprema doza od 500 mg u vrećici za intravensku infuziju s 250 ml otopine, da bi se dobila koncentracija od 2 mg/ml potrebno je izvući 10 ml otopine za razrjeđivanje iz vrećice za intravensku infuziju od 250 ml. Zatim je potrebno izvući 10 ml lijeka JEMPERLI iz bočice i prenijeti ga u vrećicu za intravensku infuziju.
- Za dozu od 1000 mg, izvucite po 10 ml lijeka JEMPERLI iz svake od dviju bočica (ukupno izvucite 20 ml) i prenesite ga u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinu glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%). Konačna koncentracija razrijeđene otopine treba biti između 4 mg/ml i 10 mg/ml. Ukupan volumen otopine za infuziju ne smije premašiti 250 ml. Za to će možda biti potrebno izvući volumen otopine za razrjeđivanje iz vrećice za intravensku infuziju prije dodavanja volumena lijeka JEMPERLI u vrećicu za intravensku infuziju.
  - Na primjer, ako se priprema doza od 1000 mg u vrećici za intravensku infuziju s 250 ml otopine, da bi se dobila koncentracija od 4 mg/ml potrebno je izvući 20 ml otopine za razrjeđivanje iz vrećice za intravensku infuziju od 250 ml. Zatim je potrebno izvući 10 ml lijeka JEMPERLI iz svake od dviju bočica, što je ukupno 20 ml, i prenijeti ga u vrećicu za intravensku infuziju.
- Promiješajte razrijeđenu otopinu nježnim okretanjem vrećice. Nemojte tresti pripremljenu infuzijsku vrećicu. Bacite sav neupotrijebljen lijek koji je preostao u bočici.
- Sve do pripreme lijek treba čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Pripremljena doza može se čuvati:

- na sobnoj temperaturi do 25 °C tijekom najviše 6 sati od razrjeđivanja lijeka do završetka primjene infuzije
- u hladnjaku na temperaturi od 2 °C – 8 °C tijekom najviše 24 sata od razrjeđivanja lijeka do završetka primjene infuzije. Ako se lijek čuva u hladnjaku, prije primjene treba pričekati da se razrijeđena otopina ugrije na sobnu temperaturu.

- JEMPERLI primjenjuje zdravstveni radnik intravenskom infuzijom uz pomoć pumpe za intravensku infuziju tijekom razdoblja od 30 minuta.
- Cjevčice trebaju biti načinjene od PVC-a, platinom otvrdnutog silikona ili PP-a, priključci od PVC-a ili polikarbonata, a igle od nehrđajućeg čelika.
- Tijekom primjene lijeka JEMPERLI mora se koristiti ugrađeni polietersulfonski (PES) filtar veličine pora od 0,2 ili 0,22 mikrona.
- JEMPERLI se ne smije primijeniti brzom ni bolusnom intravenskom injekcijom.
- Istom se infuzijskom linijom ne smiju istodobno primjenjivati drugi lijekovi.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima