

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

JEMPERLI 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 500 mg dosztařlimabot tartalmaz injekciós üvegenként.

Minden milliliter koncentrátum oldatos infúzióhoz 50 mg dosztařlimabot tartalmaz.

A dosztařlimab egy programozott sejthalál receptorfehérje-1 (PD-1, *programmed cell death protein-1*) gátló, immunglobulin G4 (IgG4) izotípusú, humanizált monoklonális antitest (mAb), amit kínai höřcsög ovárium sejtekből (CHO, *Chinese hamster ovary*) rekombináns DNS-technológiával állítanak elő.

Ismert hatású segédanyag:

2 mg poliszorbát 80 adagolási egységenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy sárga színű, látható szemcséktől teljes mértékben mentes oldat.

A koncentrátum oldatos infúzióhoz pH-értéke hozzávetőleg 6,0; ozmolalitása pedig hozzávetőleg 300 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A JEMPERLI karboplatinnał és paklitaxellał kombinálva első vonalbeli kezelésre javallott szisztémás kezelésre alkalmas felnőtteknél primer előrehaladott vagy kiújuló endometrium carcinoma kezelésére.

A JEMPERLI monoterápiaként mismatch repair deficiens (MMR-d) vagy magas mikroszatellita-instabilitású (MSI-H) kiújuló vagy előrehaladott endometrium carcinoma kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknel, akiknel a betegség bármilyen, platina tartalmú kemoterápiás kezelés alatt, vagy azt követően progrediált.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát egy daganatos betegségek kezelésében tapasztalt szakorvosnak kell kezdeményeznie és felügyelnie.

A dMMR/MSI-H tumorstátuszt validált tesztmódszerrel – pl. IHC, PCR vagy NGS* – kell megállapítani (a klinikai vizsgálatokban alkalmazott assay-keť lásd az 5.1 pontban).

*IHC = immunhisztokémia; PCR = polimeráz-láncreakció; NGS = következő generációs szekvenálás.

Adagolás

Karboplatinnal és paklitaxellel kombinált JEMPERLI

Amikor a JEMPERLI-t karboplatinnal és paklitaxellel kombinálva alkalmazzák, figyelembe kell venni a kombinációban szereplő gyógyszerek alkalmazási előírását (lásd még 5.1 pont).

Az ajánlott dózis: 500 mg dosztarlimab minden 3. héten karboplatinnal és paklitaxellel kombinálva az első 6 ciklusban, a további ciklusokban pedig 6 hetente 1000 mg dosztarlimab monoterápiában.

A karboplatinnal és paklitaxellel kombinált adagolási rendet az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A karboplatinnal és paklitaxellel kombinált JEMPERLI adagolási rendje

	500 mg dosztarlimab egyszer minden 3. héten karboplatinnal és paklitaxellel kombinálva ^a (1 ciklus = 3 hét)						1000 mg egyszer minden 6. héten monoterápiában, a betegség progressziójáig vagy toxicitás elfogadhatatlan mértékéig vagy legfeljebb 3 évig (1 ciklus = 6 hét)			
Ciklus sorszáma	1. ciklus	2. ciklus	3. ciklus	4. ciklus	5. ciklus	6. ciklus	7. ciklus	8. ciklus	9. ciklus	Az adagolás folytatása 6 hetente
Heti sorszáma	1.	4.	7.	10.	13.	16.	19.	25.	31.	

3 hét a 6. ciklus és a 7. ciklus között

^a A dosztarlimabot, a karboplatin és a paklitaxel beadása előtt, de azonos napon kell beadni.

A dosztarlimab alkalmazását a betegség progressziójáig vagy a toxicitás elfogadhatatlan mértékéig, illetve legfeljebb 3 évig a javasolt ütemezés szerint kell folytatni (lásd 5.1 pont).

JEMPERLI-monoterápia

Monoterápiában a javasolt dózis: 3 hetente 500 mg dosztarlimab az első 4 ciklusban, a további ciklusokban pedig 6 hetente 1000 mg.

A monoterápiás adagolási rend a 2. táblázatban látható.

2. táblázat: A monoterápiaként alkalmazott JEMPERLI adagolási rendje

	3 hetente egyszer 500 mg (1 ciklus = 3 hét)				6 hetente egyszer 1000 mg, a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig (1 ciklus = 6 hét)			
Ciklus sorszáma	1. ciklus	2. ciklus	3. ciklus	4. ciklus	5. ciklus	6. ciklus	7. ciklus	Az adagolás folytatása 6 hetente
Hét sorszáma	1.	4.	7.	10.	13.	19.	25.	

3 hét a 4. ciklus és az 5. ciklus között

A dosztarlimab adagolását a javasolt ütemezés szerint kell folytatni a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig (lásd 5.1 pont).

Dózismódosítások

A dózis csökkentése nem javasolt. Az adott beteg biztonságát és a tolerálhatóságot egyedileg figyelembe véve szükség lehet a dózis késleltetésére vagy az adagolás leállítására. A mellékhatások miatt javasolt módosítások a 3. táblázatban láthatók.

Az immunmediált mellékhatások és az infúzióval összefüggő reakciók kezelésére vonatkozó részletes útmutatás a 4.4 pontban olvasható.

3. táblázat: A JEMPERLI javasolt dózismódosításai		
Immunmediált mellékhatások	Súlyosság mértéke^a	Dózismódosítás
Colitis	2. vagy 3. fokozat	Az adagolást szüneteltetni kell. Az adagolás akkor folytatható, amikor a toxicitás 0. vagy 1. fokúra csökken.
	4.	A kezelést véglegesen le kell állítani.
Hepatitis	2. fokozat, ahol a GOT ^b vagy a GPT ^c $> 3 \times \text{ULN}^d$, de $\leq 5 \times \text{ULN}$ vagy az összbilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$, de $\leq 3 \times \text{ULN}$	Az adagolást szüneteltetni kell. Az adagolás akkor folytatható, amikor a toxicitás 0. vagy 1. fokúra csökken.
	3. vagy magasabb fokozat, ahol a GOT vagy a GPT $> 5 \times \text{ULN}$ vagy az összbilirubin $> 3 \times \text{ULN}$	A kezelést véglegesen le kell állítani (a kivételt lásd alább) ^e .
1-es típusú diabetes mellitus (T1DM)	3. vagy 4. fokozat (hyperglycaemia)	Az adagolást szüneteltetni kell. Az adagolást a megfelelően kezelt, klinikailag és metabolikusan stabil betegeknél szabad csak folytatni.
Hypophysitis vagy mellékvese-elégtelenség	2., 3. vagy 4. fokozat	Az adagolást szüneteltetni kell. Az adagolás akkor folytatható, amikor a toxicitás 0. vagy 1. fokúra csökken. A kezelést véglegesen le kell állítani, ha az állapot a megfelelő hormonkezelés ellenére kiújul vagy rosszabbodik.
Hypothyreosis vagy hyperthyreosis	3. vagy 4. fokozat	Az adagolást szüneteltetni kell. Az adagolás akkor folytatható, amikor a toxicitás 0. vagy 1. fokúra csökken.
Pneumonitis	2. fokozat	Az adagolást szüneteltetni kell. Az adagolás akkor folytatható, amikor a toxicitás 0. vagy 1. fokúra csökken. A kezelést véglegesen le kell állítani, ha a 2. fokú pneumonitis kiújul.
	3. vagy 4. fokozat	A kezelést véglegesen le kell állítani.

3. táblázat: A JEMPERLI javasolt dózismódosításai

Immunmediált mellékhatások	Súlyosság mértéke ^a	Dózismódosítás
Nephritis	2. fokozat	Az adagolást szüneteltetni kell. Az adagolás akkor folytatható, amikor a toxicitás 0. vagy 1. fokúra csökken.
	3. vagy 4. fokozat	A kezelést véglegesen le kell állítani.
Exfoliatív bőrreakciók (pl. SJS ^f , TEN ^g , DRESS ^h)	Feltételezett	Az adagolást szüneteltetni kell bármilyen fokozat esetén. Az adagolás akkor folytatható, ha nem igazolt, és amikor a toxicitás 0. vagy 1. fokúra csökken.
	Igazolt	A kezelést véglegesen le kell állítani.
Myocarditis	2., 3. vagy 4. fokozat	A kezelést véglegesen le kell állítani
Súlyos neurológiai toxicitás (myastheniás szindróma/myasthenia gravis, Guillain–Barré-szindróma, encephalitis, transverzális myelitis).	2., 3. vagy 4. fokozat	A kezelést véglegesen le kell állítani
Egyéb immunmediált mellékhatások (többek között myositis, sarcoidosis, autoimmun haemolyticus anaemia, pancreatitis, iridocyclitis, uveitis, diabeteses ketoacidosis, arthralgia, szilárd szervi transzplantátum kilökődése, graft-versus-host betegség)	3. fokozat	Az adagolást szüneteltetni kell. Az adagolás akkor folytatható, amikor a toxicitás 0. vagy 1. fokúra csökken.
	4. fokozat	A kezelést véglegesen le kell állítani.
Immunmediált mellékhatások kiújulása, miután egyszer már 0. vagy 1. fokúra csökkent (kivéve a pneumonitist, lásd fent)	3. vagy 4. fokozat	A kezelést véglegesen le kell állítani.

3. táblázat: A JEMPERLI javasolt dózismódosításai		
Immunmediált mellékhatások	Súlyosság mértéke ^a	Dózismódosítás
Egyéb mellékhatások	Súlyosság mértéke ^a	Dózismódosítás
Az infúzióval összefüggő reakciók	2. fokozat	Az adagolást szüneteltetni kell. Ha a leállítás után 1 órán belül megszűnnek a tünetek, a beadás folytatható az eredeti infundálási sebesség 50%-ával, vagy pedig olyankor folytatható, ha premedikáció hatására a tünetek megszűnnek. Ha megfelelő premedikáció ellenére ismét jelentkezik 2. fokú mellékhatás, a kezelést véglegesen le kell állítani.
	3. vagy 4. fokozat	A kezelést véglegesen le kell állítani.

^a A toxicitások súlyossági fokai a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, a National Cancer Institute által meghatározott, a nemkívánatos események krtitériumaira vonatkozó általános terminológia) 5.0-s verziója szerint kerültek megállapításra.

^b GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz

^c GPT = glutamát-piruvát-transzamináz

^d ULN = normálérték felső határa (*upper limit of normal*)

^e Azon májattétes betegek esetében, akiknél már a kezelés kezdetén 2. fokú GOT vagy GPT emelkedés áll fenn: ha a GOT vagy a GPT legalább 50%-kal emelkedik a kiindulási értékhez képest, és ez legalább 1 hétig fennáll, a kezelést le kell állítani.

^f SJS = Stevens–Johnson-szindróma

^g TEN = toxikus epidermalis necrolysis

^h DRESS = eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció

Betegkártya

A JEMPERLI-t felíró orvosnak tájékoztatnia kell a betegét a betegkártyáról, elmagyarázva, mi a teendő, ha a beteg valamely immunmediált mellékhatás bármely tünetét észleli. Az orvos minden ilyen betegének átad egy betegkártyát.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nincs szükség dózismódosításra a 65. életévüket betöltött betegeknél.

Korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre a dosztarlimab 75. életévüket betöltött betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan (lásd 5.1 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő, illetve a végstádiumú, dialízisben részesülő veseelégtelenségben szenvedő betegekre vonatkozóan (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok a súlyos májkárosodásban szenvedő betegekről (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A JEMPERLI biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A JEMPERLI-t az engedélyezett javallatokon kívül niroparibbal kombinálva vizsgálták 5 és <18 év közötti életkorú, kiújuló vagy refrakter szolid tumorban – beleértve az osteosarcomát és a neuroblastomát is – szenvedő gyermekeknél és serdülőknél, azonban a vizsgálati adatok korlátozottak voltak, és a vizsgálat eredményei nem tették lehetővé annak megállapítását, hogy az ilyen módon történő alkalmazás előnyei meghaladják a kockázatokat. A jelenleg rendelkezésre álló adatokat az 5.1 és 5.2 pontok ismertetik.

Az alkalmazás módja

A JEMPERLI kizárólag intravénás infúzióban alkalmazható. A JEMPERLI-t intravénás infúzióban, infúziós pumpával 30 perc alatt kell beadni.

A JEMPERLI-t tilos intravénás lökés vagy bólus injekcióként beadni.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Immunmediált mellékhatások

A programozott sejthalál receptorfehérje-1/programozott sejthalál-ligandum-1 (PD-1/PD-L1) útvonalat gátló antitestekkel, így például a dosztarlimabbal kezelt betegeknél felléphetnek immunmediált mellékhatások, amelyek súlyosak vagy akár halálos kimenetelűek is lehetnek. Habár immunmediált mellékhatások általában a PD-1/PD-L1-gátló antitestekkel történő kezelés közben lépnek fel, a tünetek a kezelés leállítása után is jelentkezhetnek. Immunmediált mellékhatások bármely szervben vagy szövetben kialakulhatnak, és egyszerre több szervrendszert is érinthetnek. A fontosabb immunmediált mellékhatások jelen pontban ismertetett felsorolása nem tartalmazza az összes lehetséges súlyos vagy halálos immunmediált mellékhatást.

A PD-1/PD-L1-gátló antitestek biztonságos alkalmazásához elengedhetetlen az esetleges immunmediált mellékhatások korai felismerése és kezelése. A betegeknél monitorozni kell, hogy nem jelennek-e meg náluk immunmediált mellékhatásokra utaló jelek, tünetek. A kezelés megkezdésekor és a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a hematológiai és klinikai kémiai paramétereket, többek között a máj-, vese- és a pajzsmirigyfunkciós értékeket. Immunmediált mellékhatás gyanúja esetén szükséges ezek megfelelő kivizsgálása, amelybe a szakorvosi konzultáció is beletartozik.

A mellékhatás súlyosságától függően a dosztarlimab-kezelést szüneteltetni kell vagy véglegesen le kell állítani, és kortikoszteroid- (1–2 mg/ttkg/nap prednizon vagy ezzel egyenértékű) vagy más megfelelő terápiát kell alkalmazni (lásd alább, valamint a 4.2 pontot). Amikor a mellékhatás súlyossága már nem haladja meg az 1. fokot, meg kell kezdeni a kortikoszteroidok fokozatos csökkentését, amit legalább 1 hónapig kell folytatni. Azon betegek korlátozott adatai alapján, akiknek az immunmediált mellékhatásait klinikai vizsgálatokban nem sikerült kortikoszteroidokkal

kontrollálni, fontolóra vehetők más szisztémás immunszuppresszánsok is. Endocrinopathiák esetén indokolt esetben hormonpótló terápia indítható.

A dosztarlimab-kezelést véglegesen le kell állítani bármely 3. fokozatú immunmediált mellékhatás kiújulása esetén és bármilyen 4. fokozatú immunmediált toxicitás esetében, kivéve azokat az endocrinopathiákat, amelyek hormonpótlással kontrollálhatók, illetve ha csak nincs másképp megadva a 3. táblázatban.

Immunmediált pneumonitis

Dosztarlimabbal kezelt betegeknél pneumonitistről számoltak be (lásd 4.8 pont). A betegeket monitorozni kell, hogy nem jelentkeznek-e náluk a pneumonitis jelei, tünetei. Gyanított pneumonitis igazolására radiológiai képalkotást kell végezni, valamint ki kell zárni az egyéb okokat. Igazolt esetben módosítani kell a dosztarlimab-kezelést, és kortikoszteroid-terápiát kell elkezdeni (lásd 4.2 pont).

Immunmediált colitis

A dosztarlimab immunmediált colitist okozhat (lásd 4.8 pont). A betegeket monitorozni kell, a colitis jelei és tünetei észlelése érdekében, melyek a dosztarlimab-kezelés módosításával, hasmenés elleni szerekkel vagy kortikoszteroidokkal kezelendők (lásd 4.2 pont).

Immunmediált hepatitis

A dosztarlimab immunmediált hepatitist okozhat (lásd 4.8 pont). A betegek májfunkciós paramétereit monitorozni kell időközönként, ahogy a klinikai értékelés indokolja, és igazolt esetben a dosztarlimab-kezelés módosításával és kortikoszteroidokkal kezelendő (lásd 4.2 pont).

Immunmediált endocrinopathiák

Dosztarlimabbal kezelt betegeknél beszámoltak immunmediált endocrinopathiákról, mint például: hypothyreosis, hyperthyreosis, thyreoiditis, hypophysitis, 1-es típusú diabetes mellitus, diabéteszes ketoacidózis valamint mellékvese-elégtelenség (lásd 4.8 pont).

Hypothyreosis és hyperthyreosis

Dosztarlimabbal kezelt betegeknél előfordult immunmediált hypothyreosis és hyperthyreosis (beleértve a thyreoiditist), és a hyperthyreosist hypothyreosis követheti. A betegek pajzsmirigyfunkcióját monitorozni kell a kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt rendszeresen, valamint amikor a klinikai értékelés ezt indokolja. Az immunmediált hypothyreosis és hyperthyreosis (beleértve a thyreoiditist) esetén a 4.2 pontban leírt ajánlások szerint kell eljárni.

Mellékvese-elégtelenség

Dosztarlimabbal kezelt betegeknél előfordult immunmediált mellékvese-elégtelenség. A betegeket monitorozni kell, hogy nem jelentkeznek-e náluk a mellékvese-elégtelenség klinikai jelei, tünetei. Tüneteket produkáló mellékvese-elégtelenség esetén a 4.2 pontban leírt ajánlások szerint kell eljárni.

Immunmediált nephritis

A dosztarlimab immunmediált nephritist okozhat (lásd 4.8 pont). A betegek vesefunkciós paramétereit monitorozni kell és igazolt esetben a dosztarlimab-kezelés módosításával és kortikoszteroidokkal kezelendő (lásd 4.2 pont).

Immunmediált, bőrt érintő mellékhatások

Dosztarlimabbal kezelt betegeknél beszámoltak immunmediált bőrkiütésekről, beleértve a pemphigoid csoportot is (lásd 4.8 pont). A betegeket monitorozni kell a bőrkiütések jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében. Dosztarlimab-kezeléssel összefüggésben beszámoltak Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), amely életveszélyes vagy halálos kimenetelű is lehet (lásd 4.8 pont). PD-1-gátlóval kezelt betegeknél beszámoltak toxicus epidermalis necrolysis eseteiről is. A súlyos bőrreakciók jeleiről és tüneteiről tájékoztatni kell a betegeket, és szoros monitorozásuk szükséges a bőrreakciók kialakulásának észlelése érdekében. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal forduljanak kezelőorvosukhoz, ha ilyen reakciókra utaló jeleket és tüneteket észlelnek. Súlyos bőrreakció (*severe*

cutaneous adverse reaction, SCAR) gyanúja esetén szakorvoshoz kell irányítani a beteget további kivizsgálás és kezelés céljából, illetve a 4.2 pontban ismertetett ajánlásoknak megfelelően kell eljárni.

Kellő óvatossággal kell eljárni, ha a dosztarlimab alkalmazását olyan betegnél tervezik, akinél korábban más immunstimuláns daganatellenes szerrel végzett kezelés hatására súlyos vagy életveszélyes bőrreakció lépett fel.

Immunmediált arthralgia

Dosztarlimabbal kezelt betegeknél beszámoltak immunmediált arthralgiáról (lásd 4.8 pont). A betegeket monitorozni kell, hogy nem jelentkeznek-e náluk az arthralgia jelei, tünetei. Immunmediált arthralgia gyanúja esetén azt igazolni kell, valamint ki kell zárni az egyéb okokat. Igazolt esetben a dosztarlimab-kezelés módosításával és kortikoszteroiddal kezelendő (lásd 4.2 pont).

Egyéb immunmediált mellékhatások

A dosztarlimab hatásmechanizmusa alapján más immunmediált mellékhatások is előfordulhatnak, beleértve potenciálisan súlyos eseményeket is (pl. myositis, myocarditis, encephalitis, demyelinizációs neuropathia [beleértve a Guillain–Barré-szindrómát], sarcoidosis). Klinikai vizsgálatokban a dosztarlimab-monoterápiával kezelt betegek kevesebb mint 1%-ánál jelentett klinikailag jelentős mellékhatások közé tartozik az encephalitis, autoimmun haemolyticus anaemia, a pancreatitis, az iridocyclitis és az uveitis. A betegeket monitorozni kell, hogy nem jelentkeznek-e náluk immunmediált mellékhatások jelei és tünetei, és igazolt esetben a 4.2 pontban leírtak szerint kell ezeket kezelni. PD-1-gátlókkal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően beszámoltak szilárd szervi transzplantátum kilökődéséről. Szervi transzplantátum recipiensek dosztarlimab-kezelése fokozhatja a kilökődés kockázatát. Ilyen betegeknél mérlegelni kell a dosztarlimab-kezelés várható előnyét a lehetséges szervkilökődés kockázatával szemben.

Allogén haematopoetikus őssejttranszplantációban (HSCT) részesült betegeknél halálos kimenetelű vagy más súlyos szövődmények léphetnek fel, ha akár az átültetés előtt, akár utána PD-1/PD-L1-gátló antitest-terápiát alkalmaznak. A transzplantációhoz kapcsolódó szövődmények közé tartozhatnak a következők: hiperakut graft-versus-host betegség (GvHD), akut GvHD, krónikus GvHD, hepatikus veno-occlusiv betegség a csökkentett intenzitású kondicionálás után, valamint szteroidot igénylő láz-szindróma (azonosított fertőzés nélkül). Ezek a szövődmények annak ellenére felléphetnek, hogy a PD-1/PD-L1-blokád és az allogén HSCT között volt egy köztes beavatkozó terápia. A betegeket szorosan monitorozni kell a transzplantációval kapcsolatos esetleges szövődmények tekintetében, és ilyenek észlelése esetén haladéktalanul be kell avatkozni. Ha allogén HSCT előtt vagy után terveznek PD-1/PD-L1-gátló antitest-terápiát, mindenképpen mérlegelni kell ennek előnyeit és kockázatait.

Az infúzióval összefüggő reakciók

A dosztarlimab az infúzióval összefüggő reakciókat okozhat, amelyek súlyosak is lehetnek (lásd 4.8 pont). Az infúzióval összefüggő súlyos (3. fokozatú) vagy életveszélyes (4. fokozatú) reakciók esetén az infúzió beadását abba kell hagyni, és a kezelést véglegesen le kell állítani (lásd 4.2 pont).

A klinikai vizsgálatokból kizárt betegek

A GARNET vizsgálatban nem vehettek részt a következő státuszú betegek: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) teljesítménypontszám (PS) a kiinduláskor ≥ 2 ; nem kontrollált központi idegrendszeri áttét vagy meningitis carcinomatosa; egyéb malignus betegség az elmúlt 2 évben; immundeficiencia vagy immunszuppresszív kezelés 7 napon belül; aktív HIV, hepatitis B vagy hepatitis C fertőzés; szisztémás kezelést igénylő aktív autoimmun betegség az elmúlt 2 évben, a pótlóterápia kivételével; interstitialis tüdőbetegség a kórtörténetben; élő vakcinával történt oltás 14 napon belül.

A RUBY vizsgálatból kizárták a következő státuszú betegeket: akik egyidejűleg malignus betegségben szenvedtek, vagy akiknél korábban nem az endometriumot érintő invazív malignus betegség fordult elő és kevesebb mint 3 éve betegségmentesek vagy az elmúlt 3 év során az adott malignus betegség miatt bármilyen aktív kezelésben részesültek; akiknél kezeletlen központi idegrendszeri metasztázis vagy meningitis carcinomatosa, vagy mindkettő jelen van; akiknek az anamnézisében ismert HIV- vagy aktív hepatitis B- vagy hepatitis C-fertőzés szerepel; akik immunhiányosak vagy az előző

7 napban immunszuppresszív-kezelést kaptak; akik súlyos, nem ellenőrzött betegség, nem malignus szisztémás betegség vagy szisztémás kezelést igénylő aktív fertőzés miatt orvosi szempontból kedvezőtlen kockázatúnak minősülnek; illetve akik élő kórokozót tartalmazó vakcinát kaptak a vizsgálati kezelés első dózisát megelőző 30 napban, a vizsgálati kezelés alatt és a vizsgálati kezelés utolsó dózisát követő 180 napig.

A megnövekedett potenciális kockázat gondos mérlegelése után ezeknél a betegeknél a pembrolizumab a megfelelő orvosi ellátás mellett alkalmazható.

Poliszorbát 80-tartalom

Ez a gyógyszer poliszorbát 80-at tartalmaz (lásd 2. pont), amely allergiás reakciókat okozhat.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz 500 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. Ez a gyógyszer 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióban hígítható. Ezt a kontrollált nátriumtartalmú diétán lévő betegek esetében figyelembe kell venni (lásd 6.6 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A monoklonális antitestek (mAb) – amilyen a doszta-rlimab is – nem szubszt-rátjai a citokróm P450 enzimnek vagy az aktív transzportereknek. A doszta-rlimab nem egy citokin, és nem valószínű, hogy citokinmodulátor lenne. Továbbá nem várható, hogy a doszta-rlimab farmakokinetikai kölsönhatásba lépne kismolekulás hatóanyagokkal. Nincs bizonyíték olyan kölsönhatásra, amelyet antitestek esetében a lizoszóma-degradáció nem specifikus clearance-e mediálna.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők / fogamzásgátlás

Fogamzóképes korú nőknél kockázatos a doszta-rlimab alkalmazása. Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a doszta-rlimab-kezelés alatt, valamint az utolsó doszta-rlimab dózist követően legalább 4 hónapig.

Terhesség

A doszta-rlimab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. A hatásmechanizmusa alapján a doszta-rlimabnak káros farmakológiai hatásai lehetnek a magzatra, ha azt terhesség alatt alkalmazzák.

A doszta-rlimabbal nem végeztek a reprodukcióra vagy a fejlődésre vonatkozó állatkísérleteket, de a PD-1/PD-L1 útvonal gátlása a fejlődő magzat immunmediált kilökődésének fokozott kockázatával jár, így magzatvesztést okozhat (lásd 5.3 pont). Ismert, hogy a humán immunglobulinok (IgG4) átjutnak a placentán, ezért IgG4-ként a doszta-rlimab is átjuthat az anya szervezetéből a fejlődő magzatába.

A JEMPERLI alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a doszta-rlimab, illetve a metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A JEMPERLI alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt és nem szabad szoptatni a dosztarlimab utolsó dózisát követően még legalább 4 hónapig.

Termékenység

Nem végeztek termékenységre vonatkozó vizsgálatokat a dosztarlimabbal (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A JEMPERLI nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A dosztarlimab alkalmazásához a leggyakrabban immunmediált mellékhatások társultak. Ezek többsége – beleértve a súlyos reakciókat is – megszűnt a megfelelő orvosi kezelés megkezdését követően vagy a dosztarlimab leállítása után (lásd a „Kiválasztott mellékhatások leírása” című részt alább).

Dosztarlimab-monoterápia

A dosztarlimab biztonságosságát 605 olyan betegnél értékelték, akik endometriumrákban vagy más előrehaladott szolid tumorban szenvedtek, és dosztarlimab-monoterápiát kaptak a GARNET klinikai vizsgálatban; köztük 153 olyan beteg volt, aki dMMR/MSI-H típusú, előrehaladott vagy kiújuló endometriumrákban szenvedett. A betegek 3 hetente 500 mg-os dózist kaptak az első 4 ciklusban, majd pedig 6 hetente 1000 mg-os dózist az összes további ciklusban.

Az előrehaladott vagy kiújuló szolid tumorban szenvedő betegek (n = 605) körében a leggyakoribb (> 10%) mellékhatások a következők voltak: anaemia (28,6%), hasmenés (26,0%), hányinger (25,8%), hányás (19,0%), arthralgia (17,0%), pruritus (14,2%), bőrkiütés (13,2%), láz (12,4%), a glutamát-oxálacetát-transzamináz emelkedett szintje (11,2%) és hypothyreosis (11,2%). A JEMPERLI-kezelést 38 betegnél (6,3%) állították le véglegesen mellékhatások miatt, melyek többsége immunmediált esemény volt. A betegek 11,2%-ánál alakult ki súlyos mellékhatás, a legsúlyosabbak az immunmediált mellékhatások voltak (lásd 4.4 pont).

A GARNET vizsgálatban részt vevő, dMMR/MSI-H típusú endometriumrákban szenvedő betegek (n = 153) esetében a biztonságossági profil nem tért el a monoterápiával kezelt általános populációtól, amelyet a 4. táblázat mutat be.

Karboplatinval és paklitaxellel kombinált dosztarlimab

A dosztarlimab biztonságosságát 241 olyan betegnél értékelték, akik primer előrehaladott vagy kiújuló endometriumrákban szenvedtek, és karboplatinval és paklitaxellel kombinálva kaptak dosztarlimabot a RUBY klinikai vizsgálatban. A betegek 3 hetente 500 mg dosztarlimabot kaptak az első 6 ciklusban, a további ciklusokban pedig 6 hetente 1000 mg-ot.

A primer előrehaladott vagy kiújuló endometriumrákban szenvedő betegeknél (n = 241) a leggyakoribb ($\geq 10\%$) mellékhatások a következők voltak: bőrkiütés (23,2%), maculopapulosus bőrkiütés (14,5%), hypothyreosis (14,5%), láz (12,9%) megemelkedett glutamát-piruvát-transzamináz szint (12,9%), megemelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz szint (12,0%) és bőrszárazság (10,0%). A JEMPERLI-kezelést 12 betegnél (5%) állították le véglegesen zömében immunmediált mellékhatások miatt. A betegek 5,8%-ánál alakult ki súlyos mellékhatás. A leggyakoribb (>1%) súlyos mellékhatás a láz volt (2,9%). A leggyakoribb (>10%) immunmediált mellékhatás a hypothyreosis (12,0%), és a leggyakoribb (>1%), a kezelés megszakításához vezető immunmediált mellékhatás a maculopapulosus bőrkiütés (1,2%) volt (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A dosztaurimabot monoterápiában, illetve kemoterápiával kombinálva alkalmazó klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások szervrendszer és gyakoriság szerint vannak felsorolva a 4. táblázatban. Ahol nincs másképp feltüntetve, a „Dosztaurimab-monoterápia” oszlopban szereplő mellékhatások gyakorisága a GARNET vizsgálatban medián 24 hétig (tartomány: 1 hét – 229 hét) dosztaurimab monoterápiában részesülő 605, előrehaladott vagy kiújult szolid tumoros betegnél azonosított összes mellékhatás gyakoriságán alapul. Ahol nincs külön megjegyzés, a „Kemoterápiával kombinált dosztaurimab-terápia” oszlopban felsorolt mellékhatások gyakorisága a RUBY vizsgálatban medián 43 hétig (tartomány: 3 hét – 193 hét) karboplatin és paklitaxellel kombinált dosztaurimab-terápiában részesülő 241, primer előrehaladott vagy kiújult endometriumrákban szenvedő betegnél azonosított összes mellékhatás gyakoriságán alapul. A karboplatin + paklitaxel + dosztaurimab kombinált kezelés további biztonságossági információiért olvassa el a kombinációban szereplő többi gyógyszer alkalmazási előírását.

A dosztaurimab-monoterápia, illetve a karboplatin vagy a paklitaxel önmagában történő alkalmazása során ismert előforduló mellékhatások ezen gyógyszerek kombinált alkalmazása esetén is előfordulhatnak, még akkor is, ha ezeket a mellékhatásokat nem jelentették a dosztaurimabot karboplatin és paklitaxellel kombinálva alkalmazott klinikai vizsgálatok során. A táblázat a mellékhatásokat szervrendszerenként sorolja fel, előfordulási gyakoriságokként csoportosítva. A gyakorisági kategóriák: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($1/100 - <1/10$), nem gyakori ($1/1000 - <1/100$), ritka ($1/10\,000 - <1/1000$), nagyon ritka ($<1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

4. táblázat: A dosztaurimabbal kezelt betegeknél megfigyelt mellékhatások

	Dosztaurimab-monoterápia	Kemoterápiával kombinált dosztaurimab
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	anaemia ^a	
Endokrin betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	hypothyreosis ^b	hypothyreosis ^c
Gyakori	hyperthyreosis*, mellékvese-elégtelenség*	hyperthyreosis
Nem gyakori	thyreoiditis ^c , hypophysitis ^d	thyreoiditis, mellékvese-elégtelenség
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		
Nem gyakori	1-es típusú diabetes mellitus, diabeteses ketoacidosis	1-es típusú diabetes mellitus
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
Nem gyakori	encephalitis, myasthenia gravis	myastheniás szindróma [†] , Guillain-Barré-szindróma ^{†f}
Szembetegségek és szemészeti tünetek		
Nem gyakori	uveitis ^g	uveitis
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		
Nem gyakori		myocarditis ^{†h}
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
Gyakori	pneumonitis ^{*i}	pneumonitis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	hasmenés, hányinger, hányás	
Gyakori	colitis ^{*j} , pancreatitis ^k , gastritis	colitis ^{†l} , pancreatitis
Nem gyakori	oesophagitis	immunmediált gastritis [†] , gastrointestinalis vasculitis [†]
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		
Gyakori	hepatitis ^{*m}	

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		
Nagyon gyakori	bőrkiütés* ⁿ , pruritus	bőrkiütés ^o , bőrszárazság
Nem gyakori	Stevens–Johnson-szindróma [†]	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		
Nagyon gyakori	arthralgia*	
Gyakori	myalgia	
Nem gyakori	immunmediált arthritis, polymyalgia rheumatica, immunmediált myositis	immunmediált arthritis, myositis [†]
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		
Nem gyakori	nephritis* ^p	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
Nagyon gyakori	láz	láz
Gyakori	hidegrázás	
Nem gyakori		szisztémás gyulladásos válasz szindróma [†]
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		
Nagyon gyakori	transzaminázok emelkedett szintje ^q	glutamát-piruvát-transzamináz emelkedett szintje, glutamát-oxálacetát-transzamináz emelkedett szintje
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		
Gyakori	infúzióval összefüggő reakció* ^r	

[†] Beleértve az egyéb klinikai vizsgálatokban azonosított eseményeket is – ezekben a vizsgálatokban a szolid tumoros betegek monoterápiaként vagy különböző típusú daganatellenes terápiákkal kombinációban kapták a dosztaurimabot.

* Lásd a „Kiválasztott mellékhatások leírása” című részt.

^a Beleértve: anaemia, autoimmun haemolyticus anaemia

^b Beleértve: hypothyreosis és autoimmun hypothyreosis

^c Beleértve: thyroiditis, autoimmun thyroiditis

^d Beleértve: hypophysitis és lymphocytás hypophysitis

^e Beleértve: hypothyreosis és immunmediált hypothyreosis

^f Beleértve: Guillain–Barré-szindróma és demyelinizáló polyneuropathia

^g Beleértve: uveitis és iridocyclitis

^h Beleértve: myocarditis és immunmediált myocarditis

ⁱ Beleértve: pneumonitis, interstitiális tüdőbetegség és immunmediált tüdőbetegség

^j Beleértve: colitis, enterocolitis és immunmediált enterocolitis

^k Beleértve: pancreatitis és akut pancreatitis

^l Beleértve: colitis és enteritis

^m Beleértve: hepatitis, autoimmun hepatitis és hepatic cytolysis

ⁿ Beleértve: bőrkiütés, maculopapulosus kiütés, erythema, maculosus kiütés, viszkető kiütés, erythemás kiütés, papulosus kiütés, erythema multiforme, bőrmérgezés, gyógyszeres bőrkiütés, toxikus bőrkiütés, exfoliativ kiütés, pemphigoid

^o Beleértve: bőrkiütés és maculopapulosus bőrkiütés

^p Beleértve: nephritis és tubulointerstitialis nephritis

^q Beleértve: transzaminázok emelkedett szintje, alanin-aminotranszferáz (GPT) emelkedett szintje, aszpartát-aminotranszferáz (GOT) emelkedett szintje, hypertransaminasaemia

^r Beleértve: az infúzióval kapcsolatos reakció és a túlérzékenység.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az alább leírt kiválasztott mellékhatások a dosztaurimab kombinált monoterápiás biztonságossági adatbázisán alapulnak, amelyet az 605, endometriumrákban és más előrehaladott szolid tumorban

szenvédő beteg részvételével végzett GARNET vizsgálatból nyertek. Az immunmediált mellékhatások meghatározásakor a legalább 2. súlyossági fokozatú eseményeket vették figyelembe; az alábbi gyakoriságokban nem szerepelnek az 1. fokozatú események. Az ilyen mellékhatások esetén javasolt eljárás a 4.2 pontban olvasható.

Immunmediált mellékhatások (lásd 4.4 pont)

Immunmediált pneumonitis

14 betegnél (2,3%) fordult elő immunmediált pneumonitis; az esetek között voltak 2. súlyossági fokúak (1,3%) és 3. súlyossági fokúak (0,8%) valamint 4. súlyossági fokúak (0,2%). Pneumonitis miatt 8 betegnél (1,3%) állították le a dosztarlimab-kezelést.

A pneumonist tapasztaló mind a 11 beteg (78,6 %) esetében szisztémás kortikoszteroid-kezelésre volt szükség (prednizon ≥ 40 mg/nap vagy ezzel egyenértékű). 11 beteg (78,6%) kigyógyult a pneumonitisból.

Immunmediált colitis

8 betegnél (1,3%) fordult elő colitis; az esetek között voltak 2. súlyossági fokozatúak (0,7%) és 3. súlyossági fokozatúak (0,6%). Colitis miatt egyetlen betegnél sem kellett leállítani a dosztarlimab-kezelést.

5 beteg (62,5%) esetében volt szükség szisztémás kortikoszteroid-kezelésre (prednizon ≥ 40 mg/nap vagy ezzel egyenértékű). A colist tapasztaló betegek közül 5 beteg (62,5%) kigyógyult a colitisből.

Immunmediált hepatitis

3 betegnél (0,5%) fordult elő hepatitis, amely mindegyik esetben 3. súlyossági fokozatú volt. Szisztémás kortikoszteroid-kezelésre volt szükség 2 (66,7%) beteg esetében (prednizon ≥ 40 mg/nap vagy ezzel egyenértékű). A hepatitis miatt 1 (0,2%) betegnél kellett leállítani a dosztarlimab-kezelést, és 3 beteg közül 2 kigyógyult a hepatitisből.

Immunmediált endocrinopathiák

46 betegnél (7,6%) fordult elő hypothyreosis, minden esetben 2. súlyossági fokozatú. Hypothyreosis miatt nem kellett leállítani a dosztarlimab-kezelést egyetlen esetben sem, és 17 beteg (37,0%) kigyógyult a hypothyreosisból.

14 betegnél (2,3%) fordult elő hyperthyreosis, melyek között voltak 2. súlyossági fokozatú (2,1%) és 3. súlyossági fokozatú (0,2%) esetek. Hyperthyreosis miatt nem kellett leállítani a dosztarlimab-kezelést egyetlen esetben sem, és 10 beteg (71,4 %) kigyógyult a hyperthyreosisból.

3 betegnél (0,5%) fordult elő thyreoiditis; mindegyik 2. súlyossági fokozatú volt. A thyreoiditis egyik esetben sem szűnt meg; thyreoiditis miatt egyetlen esetben sem kellett leállítani a dosztarlimab-kezelést.

7 betegnél (1,2%) fordult elő mellékvese-elégtelenség, melyek között voltak 2. súlyossági fokozatú (0,5%) és 3. súlyossági fokozatú (0,7%) esetek. Mellékvese-elégtelenség miatt 1 betegnél (0,2%) állították le a dosztarlimab-kezelést, és 4 beteg (57,1%) kigyógyult a mellékvese-elégtelenségből.

Immunmediált nephritis

3 betegnél (0,5%) lépett fel nephritis vagy tubulointerstitialis nephritis; mindhárom eset 2. súlyossági fokozatú volt. 2 nephritises betegnél (66,7%) volt szükség szisztémás kortikoszteroid-kezelésre (prednizon ≥ 40 mg/nap vagy ezzel egyenértékű). Nephritis miatt 1 betegnél (0,2%) állították le a dosztarlimab-kezelést, és mind a 3 beteg kigyógyult a nephritisből.

Immunmediált bőrkütiés

31 dosztarlimabbal kezelt betegnél (5,1%) fordult elő immunmediált bőrkütiés (bőrkütiés, maculopapulosus bőrkütiés, maculosus bőrkütiés, viszkető bőrkütiés, pemphigoid, gyógyszeres bőrkütiés, bőrtotoxicitás, toxikus bőrkütiés), melyek között 9 eset (1,5%) 3. súlyossági fokozatú volt. A

bőrkiütés megjelenéséig eltelő időtartam mediánja 57 nap volt (tartomány: 2 nap – 1485 nap). 9 bőrkiütéses betegnél (29,0%) volt szükség szisztémás kortikoszteroid-kezelésre (prednizon ≥ 40 mg/nap vagy ezzel egyenértékű). Bőrkiütés miatt 1 (0,2%) betegnél kellett leállítani a dosztaurimab-kezelést, és 24 betegnél (77,4%) sikerült megszüntetni a bőrkiütést.

Immunmediált arthralgia

34 betegnél (5,6%) fordult elő immunmediált arthralgia. 5 dosztaurimabbal kezelt betegnél (0,8%) jelentettek 3. súlyossági fokozatú immunmediált arthralgiát. Az arthralgia megjelenéséig eltelő időtartam mediánja 94,5 nap volt (tartomány: 1 nap – 840 nap). 3 arthralgiás betegnél (8,8%) volt szükség szisztémás kortikoszteroid-kezelésre (prednizon ≥ 40 mg/nap vagy ezzel egyenértékű). Arthralgia miatt 1 (0,2%) betegnél kellett leállítani a dosztaurimab-kezelést, és 19 betegnél (55,9%) sikerült megszüntetni az arthralgiát.

Az infúzióval összefüggő reakciók

6 betegnél (1,0%) lépett fel infúzióval összefüggő reakció, beleértve a túlérzékenységet; az esetek 2. (0,3%) és 3. súlyossági fokozatúak (0,2%) voltak. Minden érintett betegállapota rendeződött az infúzióval összefüggő reakciók után.

Az immunellenőrzőpont-gátlók csoportjára jellemző hatások

Más immunellenőrzőpont-gátlókkal végzett kezelések során a következő mellékhatásokról számoltak be, amelyek a dosztaurimab-kezelés során is előfordulhatnak: coeliakia.

Immunogenitás

A GARNET vizsgálatban 315 dosztaurimabbal kezelt beteget tesztelték gyógyszer elleni antitestek (ADA) megjelenését keresve, és a dosztaurimab-kezelés közben jelentkező ADA-k incidenciája 2,5% volt. Neutralizáló antitesteket a betegek 1,3%-ában mutattak ki. A karboplatin + paklitaxellel kombinációban történő alkalmazás nem módosította a dosztaurimab immunogenitását. A RUBY vizsgálatban, a karboplatin + paklitaxel + dosztaurimab kombinációval kezelt és az ADA-k megjelenése szempontjából kiértékelhető 225 betegben nem találtak dosztaurimab-kezelés közben jelentkező ADA-t, illetve kezelés közben jelentkező neutralizáló antitestet.

Az ADA-kat termelő betegeknél nem észlelték a dosztaurimab hatásosságának vagy biztonságosságának megváltozását.

Idősek

A dosztaurimab monoterápiával kezelt 605 beteg 51,6 %-a 65 év alatti, 36,9%-a 65-75 év közötti, 11,5%-a pedig 75 éves vagy annál idősebb volt. A 241 beteg közül, aki karboplatin + paklitaxellel kombinálva kapta a dosztaurimabot 52,3%-a 65 év alatti, 36,5%-a 65-75 év közötti, 11,2%-a pedig 75 éves vagy annál idősebb volt. Az idős (≥ 65 éves) és a fiatalabb (< 65 éves) betegek között nem jelentettek jelentős különbségeket a biztonságosság tekintetében.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás gyanúja esetén megfigyelés alatt kell tartani a beteget, hogy nem jelennek-e meg mellékhatásokra utaló jelek vagy tünetek, és szükség esetén megfelelő tüneti terápiát kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, monoklonális antitestek és antitest-gyógyszerkonjugátumok, ATC kód: L01FF07

Hatásmechanizmus

A dosztarlimab egy IgG4 izotípusú humanizált monoklonális antitest (mAb), amely a PD-1 receptorokhoz kötődik, és gátolja annak kötődését a ligandumaihoz, a PD-L1-hez és a PD-L2-höz. A PD-1 útvonal által mediált immunválasz gátlása a T-sejtek működésének, például a proliferációnak, a citokintermelésnek és a citotoxikus aktivitásnak a reaktiválásához vezet. A dosztarlimab ugyanakkor potenciózza a T-sejtes választ, így a daganatellenes válaszokat is azáltal, hogy megakadályozza a PD-1 kötődését a PD-L1 és PD-L2 ligandumokhoz. Színgeneikus egér tumormodellekben a PD-1 aktivitás gátlása csökkentette a tumor növekedését.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

RUBY: A primer előrehaladott vagy kiújuló endometriumrákban szenvedő felnőtt betegek kezelésére karboplatinval és paklitaxellal kombinálva alkalmazott dosztarlimab randomizált, kontrolllos vizsgálata

A karboplatinval + paklitaxellal kombinálva alkalmazott dosztarlimab hatásosságát és biztonságosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo-kontrolllos, III. fázisú vizsgálatban értékelték primer előrehaladott vagy kiújuló endometriumrákban szenvedő betegek részvételével.

A betegeket 1:1 arányban randomizálták: az egyik kezelési kar 3 hetente 500 mg dosztarlimabot plusz karboplatint (AUC 5 mg/ml/perc) és paklitaxelt (175 mg/m²) kapott az első 6 ciklusban, majd pedig 6 hetente 1000 mg dosztarlimabot (n = 245), a másik kar pedig 3 hetente placebo-t plusz karboplatint (AUC 5 mg/ml/perc) és paklitaxelt (175 mg/m²) kapott az első 6 ciklusban, majd pedig 6 hetente placebo-t (n = 249). A randomizálást az MMR/MSI-státusz szerint, az esetleges korábbi külső kismencedei sugárkezelés szerint, valamint a betegség státusza (kiújuló, primer III. stádiumú vagy primer IV. stádiumú) szerint stratifikálták. A kezelést legfeljebb 3 évig, illetve elfogadhatatlan toxicitásig, a betegség progressziójáig vagy a vizsgálóorvos döntése miatti leállításig folytatták. A tumorstátuszt 6 hetente vizsgálták a 25. hétig, majd 9 hetente az 52. hétig, utána pedig 12 hetente. 37 hónapos mediánértékű utánkövetés után, 245, dosztarlimab plusz karboplatin-paklitaxel kezelésre randomizált beteg közül 27 beteg kapott 3 évnél hosszabb kezelést (adatzáras: 2023. szeptember 22.).

A vizsgálat fő alkalmassági kritériumai a következők voltak: FIGO (Nemzetközi Nőgyógyászati és Szülészeti Szövetség, *International Federation of Gynecology and Obstetrics*) szerinti primer III. vagy IV. stádiumú betegség, beleértve a IIIA–IIIC1. stádiumú betegséget a RECIST v.1.1 szerint kiértékelhető vagy mérhető betegség jelenlétével; IIIC1. stádiumú betegek carcinosarcomával, tiszta sejtes, serosus vagy vegyes szövettan (beleértve ≥ 10% carcinosarcoma, tiszta sejtes vagy serosus szövettan) függetlenül attól, hogy képalkotással kiértékelhető vagy mérhető betegség jelen van-e; IIIC2. vagy IV. stádiumú betegség, függetlenül attól, hogy kiértékelhető vagy mérhető betegség jelen van-e. A vizsgálatba bevontak olyan betegeket is, akiknél első alkalommal kiújuló endometriumrákról volt szó, és a sugárkezelés vagy a műtét akár önmagában, akár kombinációban alkalmazva csak alacsony gyógyulási potenciált jelentett, beleértve olyan betegeket is, akiknél első alkalommal kiújuló betegség volt, és nem kaptak még szisztémás rákellenes kezelést, vagy akik korábban neoadjuváns/adjuváns szisztémás rákellenes kezelésben már részesültek, és a kezelés befejezése után ≥ 6 hónappal kiújult vagy progresszív betegségük volt (első kiújulás). Korábbi sugárkezelés nem volt megengedett a vizsgálati kezelést megelőző 21 napon belül, kivéve a palliatív sugárkezelést, amely megengedett volt egészen a vizsgálati kezelés előtti 7. napig.

Az elsődleges hatássosági végpont a progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) volt, a vizsgálóorvos által a RECIST v1.1 szerint kiértékelve, a dMMR/MSI-H típusú primer előrehaladott vagy kiújuló endometriumrákban szenvedő betegeknél, valamint a primer előrehaladott vagy kiújuló endometriumrákban szenvedő összes betegnél (teljes populáció), továbbá a teljes túlélés (overall survival, OS) a primer előrehaladott vagy kiújuló endometriumrákban szenvedő összes betegnél (teljes populáció).

A RUBY vizsgálatban összesen 494 endometriumrákos beteget értékelték ki a hatássóság szempontjából. A kiindulási demográfiai és egyéb jellemzők: életkor mediánja: 65 év (38%-uk 65–74 éves, 13%-uk 75 éves vagy idősebb); 77% fehérbőrű, 12% feketebőrű, 3% ázsiai; ECOG PS 0 (63%) vagy 1 (37%); primer III. stádium 19%, primer IV. stádium 34%, kiújuló endometriumrák 48%; endometrioid carcinoma 55%, vegyes carcinoma 4%, carcinosarcoma 9%, világossejtes carcinoma 3%, serosus carcinoma 21%, egyéb 8%; valamint korábbi műtét 91%, korábbi sugárterápia (28%), korábbi rákellenes terápia (20%).

A dMMR/MSI-H tumorstátusz azonosítását prospektíven határozták meg helyi assay-k (IHC, PCR vagy NGS) alapján, vagy pedig központi teszteléssel (IHC), ha nem állt rendelkezésre helyi eredmény.

A hatássosági eredményeket az 5. táblázat és az 1. és 2. ábra mutatja. A PFS az elsődleges elemzésben szerepel 25 hónapos mediánértékű utánkövetéssel. Az OS-eredmények az OS második időközi elemzésén alapulnak 37 hónapos medián utánkövetéssel. A dosztarlimab plusz karboplatin-paklitaxel kezelés a vizsgálóorvos által megállapított PFS (MMR-d/MSI-H populáció és teljes populáció) és az OS (teljes populáció) statisztikailag szignifikáns javulását mutatta a placebo plusz karboplatin-paklitaxel kezeléshez képest.

5. táblázat: A RUBY vizsgálatból származó, a dMMR/MSI-H endometrium rákban szenvedő betegekre és a teljes populációra vonatkozó hatássosági eredmények

Végpont	Teljes populáció		dMMR/MSI-H populáció	
	Dosztarlimab + karboplatin-paklitaxel (n = 245)	Placebo + karboplatin-paklitaxel (n = 249)	Dosztarlimab + karboplatin-paklitaxel (n = 53) ^a	Placebo + karboplatin-paklitaxel (n = 65) ^a
Progressziómentes túlélés (PFS)^a				
Hónapok számának mediánja (95%-os CI) ^b	11,8 (9,6, 17,1)	7,9 (7,6, 9,5)	Nem érte el (11,8, NÉ)	7,7 (5,6; 9,7)
Betegek száma (%) ilyen eseménnyel	135 (55,1)	177 (71,1)	19 (35,8)	47 (72,3)
Házárd arány (95%-os CI) ^c	0,64 (0,51, 0,80)		0,28 (0,16; 0,50)	
p-érték ^d	<0,0001		< 0,0001	
Teljes túlélés (OS)^{e,f}				
Hónapok számának mediánja (95%-os CI) ^b	44,6 (32,6, NR)	28,2 (22,1, 35,6)	Nem érte el (NÉ, NÉ)	31,4 (20,3, NÉ)
Betegek száma (%) ilyen eseménnyel	109 (44,5)	144 (57,8)	12 (22,6)	35 (53,8)
Házárd arány (95%-os CI) ^c	0,69 (0,54, 0,89)		0,32 (0,17; 0,63)	
Objektív válaszarány (ORR)^h				

Végpont	Teljes populáció		dMMR/MSI-H populáció	
	Dosztarlimab + karboplatin- paklitaxel (n = 245)	Placebo + karboplatin- paklitaxel (n = 249)	Dosztarlimab + karboplatin- paklitaxel (n = 53) ^a	Placebo + karboplatin- paklitaxel (n = 65) ^a
ORR, n (%) (95%-os 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)
Válasz időtartama (DOR)^{h, i}				
Hónapok számának mediánja (95%-os CI) ^b	10,6 (8,2, 17,6)	6,2 (4,4, 6,7)	Nem érte el (10,1, NÉ)	5,4 (3,9, 8,1)

CI: konfidenciaintervallum; NA: nem értelmezhető; NÉ: nem érte el.

^a 25 hónapos (medián) utánkövetés (adatzárás: 2022. szept. 28.)

^b Brookmeyer és Crowley módszerrel.

^c Stratifikált Cox-regressziós modell alapján.

^d Egyoldalas p-érték stratifikált log-rang próba alapján.

^e Az OS csak a teljes populációra nézve elsődleges végpont.

^f 37 hónapos medián utánkövetés (adatzárás: 2023. szeptember 22.)

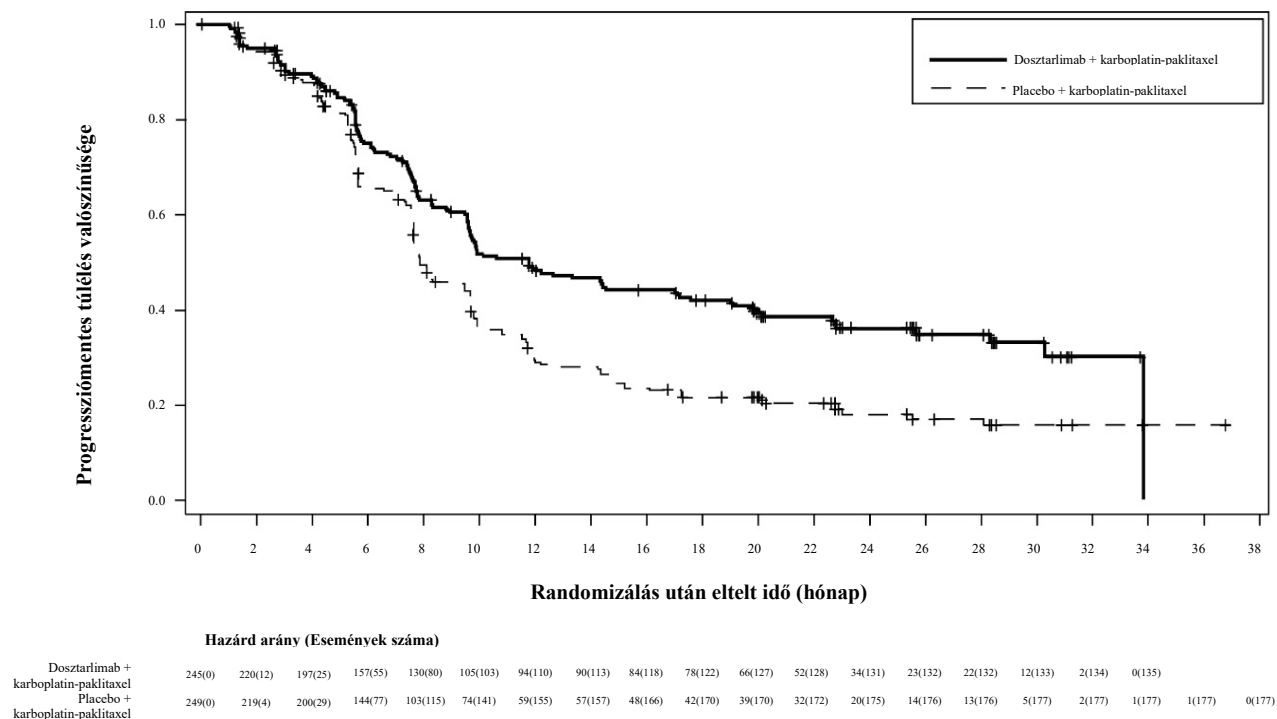
^g Statisztikailag nem szignifikáns, mivel nem végeztek hipotézisvizsgálatot a teljes túlélésre vonatkozóan a dMMR/MSI-H populációban.

^h A vizsgálóorvos által a RECIST v1.1 szerint kiértékelve.

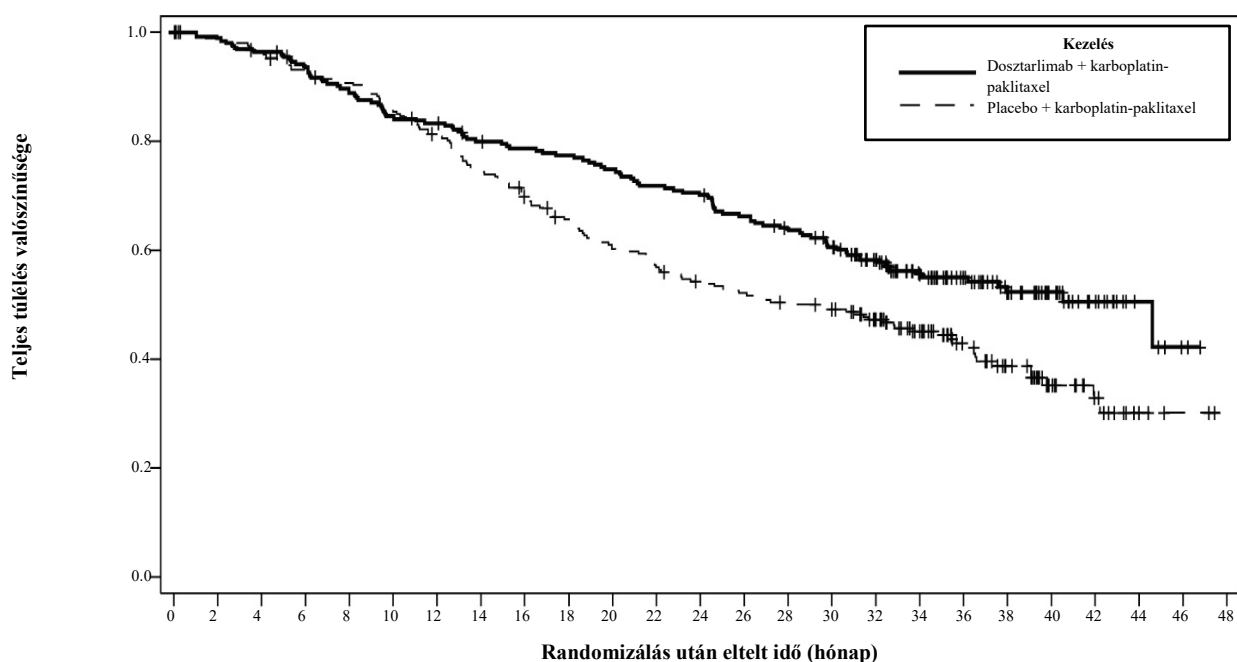
ⁱ Részleges vagy teljes választ mutató betegeknél.

A PFS és az OS előzetesen meghatározott feltáró elemzését mismatch repair proficiens (MMRp)/mikroszatellita-stabil (MSS) endometrium carcinómában szenvedő betegeken (n=376) végezték el. A PFS HR 0,76 volt (95%-os CI: 0,59, 0,98), a PFS medián 9,9 hónap volt a dosztarlimab plusz karboplatin-paklitaxel (n=192), míg 7,9 hónap volt a placebo plusz karboplatin-paklitaxel (n = 184) esetén (adatzárás: 2022. szeptember 28.). Az OS HR 0,79 volt (95%-os CI: 0,60; 1,04), a PFS medián 34 hónap volt a dosztarlimab plusz karboplatin-paklitaxel, illetve 27 hónap volt a placebo és karboplatin-paklitaxel kezelés esetében (adatzárás: 2023. szeptember 22.).

1. ábra: Progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje vizsgálói értékelésenként az összes endometrium carcinomában szenvedő betegnél (teljes populáció) (RUBY vizsgálat)



2. ábra: Teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje az összes endometrium carcinomában szenvedő betegnél (teljes populáció) (RUBY vizsgálat)



	Házárd arány																								
Dosztařlimab + karboplatin-paklitaxel	245	239	232	223	211	201	198	188	184	181	175	168	164	154	146	137	118	95	70	52	37	17	6	2	0
Placebo + karboplatin-paklitaxel	249	244	239	228	223	210	197	181	168	156	143	135	127	122	117	112	96	78	53	39	22	13	4	2	0

GARNET: kiújuló vagy előrehaladott dMMR/MSI-H típusú endometriumrákban szenvedő felnőtt betegek, akiknek a betegsége egy platinaalapú terápiával történt korábbi kezelés alatt vagy a kezelés után progrediált

A dosztarlimab-monoterápia hatásosságát és biztonságosságát a GARNET elnevezésű, multicentrikus, kontroll nélküli, több párhuzamos kohorszos, nyílt elrendezésű vizsgálatban értékelték. A GARNET vizsgálatban bővített kohorszok voltak, amelyekbe kiújuló vagy előrehaladott szolid tumorban szenvedő betegek kerültek, akik számára csak korlátozott kezelési lehetőségek állnak rendelkezésre. Az A1-es kohorszba dMMR/MSI-H endometriumrákban szenvedő betegek kerültek, akiknek a betegsége egy platinaalapú terápiával történt kezelés alatt vagy után progrediált.

A betegek 3 hetente 500 mg dosztarlimabot kaptak az első 4 ciklusban, majd pedig 6 hetente 1000 mg dosztarlimabot. A kezelést elfogadhatatlan toxicitásig vagy a betegség progressziójáig folytatták.

A fő hatásossági végpontok a következők voltak: objektív válaszarány (objective response rate, ORR) és a válasz időtartama (duration of response, DOR), amelyeket radiológusok által végzett vakosított, független központi kiértékeléssel (blinded independent central review, BICR) mértek fel a RECIST 1.1-es verziója alapján (RECIST: *response evaluation criteria in solid tumours* / válaszértékelési kritériumok szolid tumorok esetén). A hatásossági populációba azok a betegek kerültek bele, akiknek a kiinduláskor mérhető volt a betegségük a BICR szerint, és legalább 24 hétig utánkövették őket, vagy kevesebb mint 24 hétig történt utánkövetés, és sor került a kezelés megszakítására mellékhatás vagy a betegség progressziója miatt.

A GARNET vizsgálatban a hatásosság szempontjából összesen 143 dMMR/MSI-H endometriumrákos beteget értékelték. E 143 beteg esetében a kiindulási jellemzők a következők voltak: életkor mediánja: 65 év (52% töltötte be a 65. életévét); 77% fehérbőrű, 3,5% ázsiai, 2,8% feketebőrű; az ECOG PS pontszáma pedig 0 (39%) vagy 1 (61%) volt. A diagnózis időpontjában a dMMR/MSI-H

endometriumrákos betegek 21%-a FIGO szerinti IV. stádiumú volt. A vizsgálatba való belépéskor (vagyis a FIGO stádium legfrissebb meghatározásakor) a betegek 67%-a IV. stádiumú volt. A korábbi kezelési vonalak számának mediánja 1 volt: a betegek 63%-a első vonalbeli terápiát, 37%-uk pedig második vagy többedik vonalbeli terápiát kapott. Negyvenkilenc beteg (34%) csak neoadjuváns vagy adjuváns terápiát kapott a vizsgálatban való részvétel előtt.

A dMMR/MSI-H tumorstátusz azonosítását prospektíven határozták meg helyi vizsgálat alapján. A vizsgálóhelyeken rendelkezésre álló helyi diagnosztikai assay-eket (IHC, PCR vagy NGS) használták a dMMR/MSI-H expresszió észlelésére a tumor anyagában. A legtöbb vizsgálóhelyen IHC-t alkalmaztak, mert ez volt a legkönnyebben elérhető assay.

A 143 beteg hatásossági adatait a 6. táblázat tartalmazza. A teljes kezelés időtartamának medián értéke 34 hét volt (tartomány: 2–220 hét). Huszonnégy százaléka azoknak a betegeknek, akik valamilyen mennyiségben kaptak dosztaarlimabot, 102 hétnél (2 évnél) hosszabb ideig kapott kezelést.

6. táblázat: A GARNET vizsgálatból származó, a dMMR/MSI-H endometriumrákban szenvedő betegek vonatkozó hatásossági eredmények

Végpont	Eredmények (n=143) ^a
Objektív válaszarány (ORR)	
ORR n (%) (95%-os CI)	65 (45,5) (37,1; 54,0)
Komplett válasz aránya, n (%)	23 (16,1)
Részleges válasz aránya, n (%)	42 (29,4)
Válasz időtartama (DOR)^b	
Hónapok számának mediánja	Nem érte el
Betegek, akiknél az időtartam ≥ 12 hónap, n (%)	52 (80,0)
Betegek, akiknél az időtartam ≥ 24 hónap, n (%)	29 (44,6)
Betegség kontroll arány (DCR, <i>disease control rate</i>)^c	
DCR n (%) (95%-os CI)	86 (60,1) (51,6; 68,2)

CI: konfidenciaintervallum

^a Hatásossági adatok 27,6 hónapos (medián) utánkövetéssel (adatzáras: 2021. nov. 1.)

^b A részleges vagy komplett választ mutató betegeknél.

^c Beletartoznak azok a betegek, akiknél komplett választ, részleges választ értek el vagy a betegségük legalább 12 hétig stabilizálódott.

Hatásosság és PD-L1-státusz

Klinikai aktivitást figyeltek meg a tumor IHC által kimutatott PD-L1 kombinált pozitív pontszámától (CPS) függetlenül. A PD-L1-státusz és a hatásosság közötti összefüggést utólag elemezték a GARNET vizsgálat A1-kohorsza hatásossági populációjának azon betegeinél, akiknek rendelkezésre állt szövetmintája (n = 81), 2020. március 1-i adatzáras dátumot alkalmazva. A PD-L1 CPS < 1% értékkel rendelkező 23 beteg között az ORR 30,4% volt (7/23, 95%-os CI: 13,2; 52,9), míg a PD-L1 CPS ≥ 1% értékkel rendelkező 58 beteg körében az ORR 55,2% volt (32/58, 95%-os CI: 41,5; 68,3).

Idősek

A GARNET vizsgálat hatásossági elemzésében szereplő, dosztaarlimabbal kezelt 108 beteg 50,0%-a volt 65 évesnél idősebb.

Következetes eredményeket figyeltek meg az időseknél, ahol a BICR szerinti ORR (95%-os CI) 42,6% volt (29,2%; 56,8%) a 65. életévüket betöltött betegeknél.

Gyermekek és serdülők

A JEMPERLI és niraparib kombinációjának biztonságosságát, farmakokinetikáját és daganatellenes aktivitását egy 47, kiújuló vagy refrakter szolid tumorokban, köztük osteosarcomában és neuroblastomában szenvedő, gyermek és serdülő részvételével végzett I. fázisú vizsgálatban (SCOOP) értékelték. Az 5 és <18 év közötti életkorú betegek háromhetente 3 mg/ttkg vagy 7,5 mg/ttkg (legfeljebb 500 mg) JEMPERLI-t kaptak.

A vizsgálatot a megfigyelt toxicitás és a nem kielégítő hatásosság miatt idő előtt leállították. A vizsgálat kiterjesztett szakaszába bevont 17 osteosarcomás vagy neuroblastomás betegnél nem figyeltek meg hatásosságot igazoló választ. A kombináció gyermek- és serdülőkorú populációra vonatkozó biztonságossági profilja a korlátozott számú és korlátozott expozíciójú, értékelt gyermekgyógyászati beteg miatt nem tekinthető megalapozottnak. A gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információkat lásd a 4.2 pontban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A dosztaarlimab farmakokinetikáját monoterápiaként alkalmazva, valamint karboplatinval és paklitaxellal kombinálva is értékelték.

A monoterápiában, illetve a karboplatinval és paklitaxellal kombinálva alkalmazott dosztaarlimabot 869 különféle szolid tumorban, köztük 546 endometriumrákban szenvedő beteg adatainak populációs farmakokinetikai elemzésével jellemezték. A javasolt monoterápiás dózisban (3 hetente 500 mg intravénásan beadva az első 4 ciklusban, majd 6 hetente 1000 mg), illetve a karboplatinval és paklitaxellal történő kombináció javasolt terápiás dózisában (3 hetente 500 mg intravénásan az első 6 adagnál, majd 6 hetente 1000 mg) a dosztaarlimab hozzávetőleg kétszeres akkumulációt mutat (C_{min}), ami összhangban áll a készítmény terminális felezési idejével ($t_{1/2}$). A dosztaarlimab-expozíció hasonló volt monoterápiaként és a karboplatinval + paklitaxellal kombinálva.

Felszívódás

A dosztaarlimabot intravénásan kell beadni, ezért a felszívódásra vonatkozó becslés nem értelmezhető.

Eloszlás

Egyensúlyi állapotban a dosztaarlimab átlagos eloszlási térfogata kb. 5,8 l (CV%: 14,9%).

Biotranszformáció

A dosztaarlimab egy IgG4 izotípusú terápiás monoklonális antitest, amely várhatóan folyadékfázison vagy receptormediált endocitózison keresztül, lizoszómák által katabolizálódik kisméretű peptidekké, aminosavakká és kisméretű szénhidrátokká. A bomlástermékek renális kiválasztással ürülnek ki, vagy visszakerülnek a tápanyagkészletbe biológiai hatás nélkül.

Elimináció

Egyensúlyi állapotban az átlagos clearance = 0,007 l/óra (CV%: 30,2%). Egyensúlyi állapotban a $t_{1/2}$ = 23,2 nap (CV%: 20,8%).

A dosztaarlimab clearance-e a becslések szerint 7,8%-kal alacsonyabb volt, amikor a dosztaarlimabot karboplatinval és paklitaxellal kombinálva adták. Ennek nem volt számottevő hatása a dosztaarlimab expozíciójára.

Linearitás/nem-linearitás

Az expozíció (mind a maximális koncentráció [C_{max}], mind a koncentráció–idő görbe alatti terület [$AUC_{0-\tau}$] és [$AUC_{0-\infty}$]) megközelítőleg arányos volt a dózissal.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

Az expozíciós hatásossági és biztonságossági összefüggések alapján nincs klinikailag jelentős különbség a hatásosságban és a biztonságosságban a dosztařlimab-expozíció kétszeresre emelésekor. A közvetlen PD-1-kötés és az interleukin-2 (IL-2) termelés által egyaránt kimutatott teljes receptorfoglaltságot a teljes adagolási intervallumban sikerült fenntartani a javasolt terápiás adagolási rend mellett.

Különleges betegcsoportok

A betegadatok populációs farmakokinetikai elemzése arra utal, hogy a dosztařlimab clearance-ére nem fejt ki klinikailag jelentős hatást az életkor (tartomány: 24–86 év), a nem, a rassz, az etnikum vagy a tumor típusa.

Vesekárosodás

A vesekárosodást a becsült kreatinin-clearance [CrCl ml/perc] alapján értékelték (normál: $\text{CrCl} \geq 90$ ml/perc, $n = 305$; enyhe: $\text{CrCl} = 60\text{--}89$ ml/perc, $n = 397$; közepesen súlyos: $\text{CrCl} = 30\text{--}59$ ml/perc, $n = 164$; súlyos: $\text{CrCl} = 15\text{--}29$ ml/perc, $n = 3$ és végstádiumú: $\text{CrCl} < 15$ ml/perc, $n = 1$). A vesekárosodásnak a dosztařlimab clearance-ére kifejtett hatását populációs farmakokinetikai elemzésekkel értékelték enyhe, illetve közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedőket összehasonlítva normál vesefunkciójú személyekkel. Nem találtak klinikailag jelentős különbséget a dosztařlimab clearance-ét illetően az enyhe, ill. közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő és a normál vesefunkciójú betegek között. Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan.

Májkárosodás

A májkárosodást a US National Cancer Institute májkárosodásra vonatkozó kritériumai, az összbilirubin (TB) és a GOT alapján értékelték (Normál: TB és GOT $\leq$ normálérték felső határa (ULN), $n = 772$; enyhe: TB $>$ ULN, de $\leq 1,5$ ULN, vagy GOT $>$ ULN, $n = 92$; közepesen súlyos: TB $> 1,5\text{--}3$ ULN, bármekkora GOT, $n = 5$). A májkárosodásnak a dosztařlimab clearance-ére kifejtett hatását populációs farmakokinetikai elemzésekkel értékelték enyhe májkárosodásban szenvedőket összehasonlítva normál májfunkciójú személyekkel. Nem találtak klinikailag jelentős különbséget a dosztařlimab clearance-ét illetően az enyhe májkárosodásban szenvedő és a normál májfunkciójú betegek között. Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan, és nem állnak rendelkezésre adatok a súlyos májkárosodásban szenvedő betegekről.

Gyermekek és serdülők

A dosztařlimab farmakokinetikáját egy 44, kiújuló vagy refrakter szolid tumoros gyermek és serdülő részvételével végzett I. fázisú vizsgálatban (SCOOP) értékelték. A vizsgálatot idő előtt leállították, ezért a kapott farmakokinetikai adatok korlátozottak voltak. A 7,5 mg/ttkg dózisonál elemzett résztvevő egyének mintáiban ($N = 28$) a dosztařlimab-expozíció általában összhangban állt a felnőtteknél megfigyelt expozíciókkal.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Közönséges makákókkal végzett, legfeljebb 3 hónapig tartó ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokból származó preklinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A dosztařlimab karcinogén, illetve genotoxikus potenciáljára vonatkozóan nem végeztek vizsgálatokat. A dosztařlimabbal nem végeztek a reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási állatkísérleteket. Egerekkel végzett vemhességi modellekben kimutatták, hogy a PD-L1-jelűtvonal gátlása megzavarja a magzattal szembeni immuntoleranciát, és fokozza a magzatelhalások előfordulását. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy

a dosztarlimab terhesség alatti alkalmazása potenciális kockázatot jelent, mert károsíthatja a magzatot, valamint növelheti a vetélés, ill. halvaszületés kockázatát.

Majmokkal végzett 1 hónapos és 3 hónapos ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokban nem figyeltek meg a hím és a nőstény állatok reprodukciós szerveire kifejtett észlelhető hatást; ezek az eredmények azonban nem feltétlenül tükrözik az összes lehetséges klinikai kockázatot, a kísérletekben részt vevő állatok nem teljesen kifejlett reprodukciós szervrendszere miatt. Ezért a termékenységre kifejtett esetleges toxicitás jelenleg nem ismert.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

trinátrium-citrát-dihidrát (E331)
citromsav-monohidrát (E330)
L-arginin-hidroklorid
nátrium-klorid
poliszorbát 80 (E433)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

5 év

Hígítás után

Ha nem használják fel azonnal, a készítmény kémiai és fizikai stabilitását igazoltan megőrzi 24 órán át 2 °C – 8 °C hőmérsékleten tárolva, illetve 6 órán át szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) tárolva, a megadott időtartamok az elkészítéstől/hígítástól a beadás végéig értendők.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

500 mg dosztarlimabot tartalmazó 10 ml-es, I-es típusú, átlátszó bórszilikát injekciós üveg, fluorpolimerrel laminált, szürke klórbutil elasztomer dugóval, lepattintható alumíniumkupakkal.

Dobozonként egy injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Elkészítés/hígítás

A parenterális gyógyszereket beadás előtt szemrevételezéssel meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaznak-e szemcséket, illetve nincsenek-e elszíneződve. A JEMPERLI enyhén opálos, színtelen vagy sárga színű oldat. Semmisítse meg az injekciós üveget, ha látható szemcséket észlel az oldatban.

A JEMPERLI kompatibilis a di(2-etil-hexil)-ftalátot (DEHP) tartalmazó vagy DEHP-mentes polivinil-kloridból (PVC), etilén-vinil-acetátból, polietilénből (PE), polipropilénből (PP), polietilénből (PE) vagy poliolefin keverékből (PP+PE) készült infúziós zsákkal és a polipropilénből (PP) készült fecskendővel.

Az 500 mg-os adaghoz szívjon fel 10 ml JEMPERLI-t egy injekciós üvegből, és töltse át egy olyan infúziós zsákba, amely 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 50 mg/ml (5%) koncentrációjú glükóz oldatos injekciót tartalmaz. A hígított oldat végső koncentrációjának 2 mg/ml és 10 mg/ml között kell lennie. Az infúziós oldat összterfогata nem haladhatja meg a 250 ml-t. Ehhez elképzelhető, hogy egy kis mennyiségű hígító oldatot ki kell szívni az infúziós zsákból, mielőtt a JEMPERLI oldatot beletölti.

- Például, ha egy 500 mg-os adagot egy 250 ml hígító oldatot tartalmazó infúziós zsákban készít el, a 2 mg/ml koncentráció eléréséhez 10 ml hígító oldatot szükséges kiszívni a 250 ml-es infúziós zsákból, majd 10 ml JEMPERLI-t kell felszívni az injekciós üvegből és áttölteni az infúziós zsákba.

Az 1000 mg-os adaghoz szívjon fel 10 ml JEMPERLI-t egy injekciós üvegből, majd ugyanennyit egy másikkól (összesen 20 ml-t), és töltse át egy olyan infúziós zsákba, amely 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 50 mg/ml (5%) koncentrációjú glükóz oldatos injekciót tartalmaz. A hígított oldat végső koncentrációjának 4 mg/ml és 10 mg/ml között kell lennie. Az infúziós oldat összterfогata nem haladhatja meg a 250 ml-t. Ehhez elképzelhető, hogy egy kis mennyiségű hígító oldatot ki kell szívni az infúziós zsákból, mielőtt a JEMPERLI oldatot beletölti.

- Például, ha egy 1000 mg-os adagot egy 250 ml hígító oldatot tartalmazó infúziós zsákban készít el, a 4 mg/ml koncentráció eléréséhez 20 ml hígító oldatot szükséges kiszívni az 250 ml-es infúziós zsákból, majd 10-10 ml-t, összesen 20 ml JEMPERLI-t kell felszívni a két injekciós üvegből és áttölteni az infúziós zsákba.

A hígított oldatot óvatos átforgatással keverje össze. Ne rázza fel a végső infúziót tartalmazó zsákot. Az injekciós üvegben esetleg megmaradó, fel nem használt mennyiséget semmisítse meg.

Tárolás

A fénytől való védelem érdekében az elkészítésig az eredeti dobozban tárolandó. Az elkészített adag kétféleképpen tárolható:

- Szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) legfeljebb 6 órán át tárolható, a hígítástól az infúzió beadásának végéig számolva.
- Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) legfeljebb 24 órán át tárolható, a hígítástól az infúzió beadásának végéig számolva. Hűtve történő tárolás esetén beadás előtt hagyni kell, hogy a hígított oldat szobahőmérsékletűre melegedjen.

Beadás

A JEMPERLI-t egészségügyi szakembernek kell beadnia intravénás infúzióban, 30 perc alatt, infúziós pumpával. Az infúziós csőnek polivinil-kloridból (PVC), platínával térhálósított szilikonból vagy polipropilénből (PP), a csatlakozó portoknak polivinil-kloridból (PVC) vagy polikarbonátból, a tűknek rozsdamentes acélból kell készülniük. A JEMPERLI beadása során 0,2 vagy 0,22 mikronos beépített poliéterszulfon (PES), szűrőt kell alkalmazni.

A JEMPERLI-t tilos intravénás lökés vagy bólus injekcióként beadni.

Egyazon infúziós szereléken keresztül nem szabad más gyógyszert beadni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1538/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. április 21.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. február 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken, PA, 19428
Amerikai Egyesült Államok

Samsung Biologics Co., Ltd.
300, Songdo bio-daero Yeonsu-gu,
Incheon, 21987,
Koreai Köztársaság

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A JEMPERLI (dosztarlimab) egyes tagállamokban történő forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles megállapodni a nemzeti szakhatósággal a gyógyszerre vonatkozó tájékoztatási program tartalmai és formai kérdéseiről.

A tájékoztatási programnak az a célja, hogy minél jobban tudatosítsa a betegekben a dosztarlimab-kezeléshez esetleg társuló immunmediált mellékhatások jeleit és tüneteit.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles gondoskodni arról, hogy minden olyan tagállamban, ahol a JEMPERLI forgalomba kerül, a JEMPERLI-t várhatóan felíró összes orvos megkapja az alábbi tájékoztatócsomagot:

- betegkártya.

A **betegkártyának** tartalmaznia kell a következő fő pontokat:

- Az immunmediált mellékhatások fő jeleinek és tüneteinek leírása.
- Annak hangsúlyozása, hogy a beteg haladéktalanul értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha tünetek jelennek meg vagy rosszabbodnak, továbbá annak hangsúlyozása, hogy a betegnek nem szabad megpróbálnia önállóan kezelni a tüneteket.
- Annak hangsúlyozása, hogy a betegnek mindig magánál kell tartania a betegkártyát, és meg kell mutatnia a JEMPERLI-t felíró orvos kivételével minden más orvosnak, aki ellátja a beteget (például sürgősségi ellátást nyújtó egészségügyi szakembereknek).
- A JEMPERLI-t felíró orvos elérhetőségi adatai, valamint más egészségügyi szakembereknek szóló figyelmeztetés arra vonatkozóan, hogy a beteg JEMPERLI-kezelés alatt áll, amit minden esetben – még sürgősségi ellátás esetén is – figyelembe kell venni.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

JEMPERLI 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
dosztarlimab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 ml steril koncentrátum 500 mg dosztarlimabot tartalmaz injekciós üvegenként.
Minden milliliter steril koncentrátum 50 mg dosztarlimabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: trinátrium-citrát-dihidrát, citromsav-monohidrát, L-arginin-hidroklorid, nátrium-klorid, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz 1 injekciós üveg tartalma 10 ml (500 mg)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Az elkészített gyógyszer eltarthatósági idejét lásd a betegtájékoztatóban.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1538/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

JEMPERLI 500 mg steril koncentrátum
dosztarlimab
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 ml (500 mg)

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

JEMPERLI 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz dosztarlimab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosa adni fog Önnek egy Betegkártyát. Mindig tartsa magánál ezt a kártyát, amíg tart a JEMPERLI-kezelés.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a JEMPERLI és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a JEMPERLI alkalmazása előtt
3. Hogyan adják be a JEMPERLI-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a JEMPERLI-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a JEMPERLI és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A JEMPERLI hatóanyaga a dosztarlimab, amely egy *monoklonális ellenanyag*, egy olyan fehérje típus, amelyet azért hoztak létre, hogy olyan célfehérjéket ismerjen fel a szervezetben, amikhez kötődni tud.

A JEMPERLI úgy fejti ki hatását, hogy segít az Ön immunrendszerének a rákos megbetegedéssel szembeni küzdelemben.

A JEMPERLI-t felnőttek kezelésére alkalmazzák, az endometriumráknak (más néven méhtestráknak vagy méhnyálkahártyaráknak) nevezett rákbetegség kezelésére, amely a méh falát támadja meg. Ezt a gyógyszert olyankor alkalmazzák, amikor a daganatot először diagnosztizálják, ha a daganat már szétterjedt, illetve nem távolítható el műtéti úton, vagy a korábbi kezelés alatt, vagy a kezelés után a beteg állapota súlyosbodott.

A JEMPERLI egyéb rákellenes gyógyszerekkel együtt is alkalmazható. Ha Ön egyéb rákellenes gyógyszereket is kap, akkor fontos, hogy azoknak is olvassa el a betegtájékoztatóját. Ha bármilyen kérdése van ezekkel a gyógyszerekkel kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók a JEMPERLI alkalmazása előtt

Nem kaphat JEMPERLI-t:

- ha allergiás a dosztarlimabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mielőtt beadják Önnek a JEMPERLI-t, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha Önnek:

- súlyos bőrkiütése, bőrhámlása, bőrhólyagosodása van és/vagy fekélyek vannak a szájában;
- immunrendszeri problémái vannak;
- tüdő vagy légzéssel kapcsolatos problémái vannak;
- máj vagy vesével kapcsolatos problémái vannak;
- bármilyen egyéb egészségi problémája van.

Figyelmeztetések és óvintézkedések – a JEMPERLI-t különös elővigyázatossággal kell alkalmazni:

Ez a gyógyszer súlyos bőrreakciókat okozhat. Hagyja abba a JEMPERLI alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha a súlyos bőrreakciók 4. pontban leírt tüneteinek bármelyikét észleli.

Milyen tünetekre kell különösen figyelnie?

A JEMPERLI súlyos mellékhatásokat okozhat, amelyek néha életveszélyesek, akár halálos kimenetelűek is lehetnek. Ezek a mellékhatások a kezelés során bármikor előfordulhatnak, sőt, még a kezelés befejezése után is. Előfordulhat, hogy egyszerre több mellékhatás is jelentkezik.

Önnek tisztában kell lennie a lehetséges tünetekkel, hogy szükség esetén kezelőorvosa kezelni tudja a mellékhatásokat.

➔ **Olvassa el** a 4. pontban leírt: „A súlyos mellékhatások tünetei” **információkat**. Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha bármilyen kérdése van, vagy ha bármi nyugtalanítja Önt.

Gyermekek és serdülők

A JEMPERLI nem alkalmazható gyermekeknél és 18 évnél fiatalabb serdülőknél. A JEMPERLI biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban nem igazolták.

Egyéb gyógyszerek és a JEMPERLI

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Bizonyos gyógyszerek befolyásolhatják a JEMPERLI hatását:

- az immunrendszert gyengítő gyógyszerek – például a kortikoszteroidok, mint a prednizon.

➔ **Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát**, ha ilyen gyógyszert szed.

Ugyanakkor az is előfordulhat, hogy a JEMPERLI-vel történő kezelés után kezelőorvosa kortikoszteroid hatóanyagú gyógyszert ad Önnek az esetleges mellékhatások csökkentésére.

Terhesség

- **Ön nem kaphat JEMPERLI-t, ha terhes**, kivéve akkor, ha kezelőorvosa kifejezetten ezt javasolja.
- Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert.
- A JEMPERLI káros hatással lehet a születendő gyermekekre, és akár a halálát is okozhatja.
- Ha Ön fogamzóképes nő, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, hatékony **fogamzásgátlást** kell alkalmaznia a JEMPERLI-kezelés alatt mindvégig, és az utolsó adag beadása után még legalább 4 hónapig.

Szoptatás

- Ha Ön szoptat, **kérje kezelőorvosa tanácsát**, mielőtt elkezdik Önnek adni ezt a gyógyszert.

- **Nem szabad szoptatnia** a JEMPERLI-kezelés alatt, és az utolsó adag beadása után még legalább 4 hónapig.
- Nem ismeretes, hogy a JEMPERLI hatóanyaga átjut-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Nem valószínű, hogy a JEMPERLI hatással lenne a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeire. Ha azonban olyan mellékhatásokat tapasztal, amelyek befolyásolják a koncentrálókéességét és a reagálóképességét, óvatossá kell lennie gépjárművezetéskor, illetve gépek kezelésekor.

A JEMPERLI poliszorbát 80-at tartalmaz

Ez a gyógyszer 2 mg poliszorbát 80-at tartalmaz adagolási egységenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

A JEMPERLI nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. Beadás előtt a JEMPERLI-t egy oldattal keverik, amely tartalmazhat nátriumot. Beszéljen kezelőorvosával, ha alacsony sótartalmú étrend van előírva az Ön számára.

3. Hogyan adják be a JEMPERLI-t?

A JEMPERLI-t kórházban vagy orvosi rendelőben adják be Önnek, egy rákbetegség kezelésében tapasztalt orvos felügyelete alatt.

Ha a JEMPERLI-t önmagában alkalmazzák, a JEMPERLI javasolt adagja 500 mg 3 hetente az első 4 adag esetében, a további adagok esetében pedig 1000 mg 6 hetente.

Ha a JEMPERLI-t karboplatinral és paklitaxellel együtt alkalmazzák, a JEMPERLI javasolt adagja 500 mg 3 hetente az első 6 adag esetében, a további adagok esetében pedig 1000 mg 6 hetente.

Kezelőorvosa *intravénás infúzió* formájában 30 perc alatt, vénába adja be Önnek a JEMPERLI-t.

Kezelőorvosa dönti el, hogy Önnek hány kezelésre van szüksége.

Ha elfelejt bemenni a kórházba, amikor esedékes lett volna a JEMPERLI beadása

➔ **Azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával vagy a kórházzal**, hogy új időpontot egyeztessenek.

Nagyon fontos, hogy ne hagyja ki a gyógyszer egyetlen adagját se.

Ha idő előtt abbahagyja a JEMPERLI-kezelést

Ha abbahagyja a kezelést, akkor a gyógyszer valószínűleg nem fog hatni. Ne hagyja abba a JEMPERLI-kezelést, kivéve akkor, ha ezt megbeszélte kezelőorvosával.

Betegkártya

A jelen beteg tájékoztatóban szereplő fontos információk megtalálhatók azon a betegkártyán, amelyet kezelőorvosa ad Önnek. Fontos, hogy vigyázzon a betegkártyára, és megmutassa partnerének vagy az Önt gondozó személyeknek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatások némelyike súlyos is lehet, és Önnek tisztában kell lennie azzal, hogy milyen tünetekre kell figyelnie.

A súlyos mellékhatások tünetei

A JEMPERLI súlyos mellékhatásokat okozhat. Ha tüneteket tapasztal, **a lehető leghamarabb szólnia kell kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.** Kezelőorvosa további gyógyszereket adhat Önnek a súlyosabb szövődmények megelőzése céljából, illetve a tünetek enyhítésére. Kezelőorvosa úgy is dönthet, hogy a kezelés során hagyjanak ki egy JEMPERLI-adagot, vagy előfordulhat, hogy végleg leállítja az Ön kezelését.

Állapot	Lehetséges tünetek
Tüdőgyulladás (<i>pneumonitisz</i>)	• légszomj • mellkasi fájdalom • újonnan kialakuló vagy rosszabbodó köhögés
Bélgyulladás (<i>kolitisz, enteritisz, gasztrointesztinális vaszkulitisz</i>)	• hasmenés vagy a szokottnál gyakoribb székletürítés • fekete, „szurok”-szerű, tapadós széklet; véres vagy nyálkás széklet • erős gyomorfájás vagy érzékenység a has területén • hányinger (émelygés), hányás
A nyelőcső és a gyomor gyulladása (<i>özofagitisz, gastritisz</i>)	• nyelési nehézség • csökkent étvágy • égő érzés a mellkasban (gyomorégés) • mellkasi vagy felső hasi fájdalom • hányinger, hányás
Májgyulladás (<i>hepatitisz</i>)	• hányinger, hányás • étvágytalanság • fájdalom a has jobb oldalán • a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése • sötét színű vizelet • a normálishoz képest túl könnyen kialakuló vérzések vagy véraláfutások
Hormontermelő mirigyek gyulladása (<i>különösen: pajzsmirigy, agyalapi mirigy, mellékvese, hasnyálmirigy</i>)	• szapora szívverés • fogyás vagy hízás • fokozott izzadás • hajhullás • fáékonyság • székrekedés • hasfájás • mélyebbé váló hang • izomfájdalmak • szédülés vagy ájulás • nem múló vagy szokatlan jellegű fejfájás
1-es típusú cukorbetegség, beleértve a diabéteszes ketoacidózist (cukorbetegségből származó sav a vérben).	• a szokásosnál nagyobb éhség vagy szomjúságérzet • gyakrabban kell vizelnie, beleértve az éjszakai vizelést is. • fogyás • rosszullet (<i>hányinger, hányás</i>), • gyomorfájalom • fáradtságérzet • szokatlan álmoság • a tiszta gondolkodás nehézsége

Állapot	Lehetséges tünetek
	- édes vagy gyümölcsös illatú lehelet - mély vagy szapora légzés
Vesegyulladás (<i>nefritisz</i>)	- a vizelet mennyiségének vagy színének megváltozása - a boka duzzanata - étvágytalanság - véres vizelet
Bőrgyulladás (<i>pemfigoid, Stevens–Johnson-szindróma</i>)	- bőrkiütés, viszketés, bőrhólyagosodás - a törzsen megjelenő vöröses, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy körkörös, közepén gyakran hólyagos foltok; bőrhámlás; fekélyképződés a szájban, a torokban, az orrban, a nemi szerveken és a szemeken. Ezeknek a súlyos bőrkiütéseknek a megjelenését megelőzheti láz vagy influenzaszerű tünetek fellépése.
Szívizom-gyulladás (<i>miokarditisz</i>)	- légzési nehézség - szédülés vagy ájulás - láz - mellkasi fájdalom és mellkasi szorítás - influenzaszerű tünetek
Az agy és az idegrendszer gyulladása (<i>miaszténiás szindróma/miaszténia gravisz, Guillain–Barré-szindróma, enkefalitisz</i>)	- nyaki merevség - fejfájás - láz, hidegrázás - hányás - szem fényérzékenysége - a szemizmok gyengesége, a szemhéjak leereszkedése - szemszárazság és homályos látás - nyelési nehézség, szájszárazság - beszédzavar - zavartság és álmoság - szédülés - zsibbadás, szúró vagy bizsergő érzés a kézben és a lábban - fájdalom - izomfájdalom - a járással vagy tárgyak emelésével kapcsolatos nehézség - abnormális szívverés/pulzus vagy vérnyomás
A gerincvelő gyulladása (<i>mielitisz</i>)	- fájdalom - zsibbadás - bizsergés vagy gyengeség a karban vagy lábban - hólyag- vagy bélproblémák, beleértve a gyakoribb vizelési inger, vizeletinkontinencia, vizelési nehézség és székrekedés kialakulását.
Szemgyulladás	a látásban bekövetkező változások
Egyéb szervek gyulladása	- súlyos vagy tartós izomfájdalom vagy ízületi fájdalom - súlyos izomgyengeség - duzzadt vagy hideg kéz vagy lábfej - kimerültség

Az infúzió beadásával kapcsolatos reakciók

Egyes betegek esetében allergiaszerű reakciók lépnek fel, amikor infúziót kapnak. Ha ilyenek lépnek fel, akkor azok általában néhány percen vagy néhány órán belül jelentkeznek, de előfordulhat, hogy csak a kezelés után, 24 órán belül alakulnak ki.

Ennek tünetei közé tartozik:

- légszomj vagy ziháló (sípoló) légzés;

- viszketés vagy bőrkíütés;
- kipirulás;
- szédülés;
- hidegrázás vagy reszketés;
- láz;
- vérnyomásesés (ájulásközeli állapot).

Átültetett szerv kilökődése vagy más szövődmény, beleértve a graft-versus-host betegséget, olyan betegek esetében, akik más egyénből származó csontvelő-átültetést kaptak (allogén őssejt-transzplantáció). Ezek a szövődmények súlyosak lehetnek, akár halálosak is. Ezek a szövődmények felléphetnek függetlenül attól, hogy a csontvelő-átültetést a JEMPERLI-kezelés előtt vagy után kapta. Kezelőorvosa szoros megfigyelés alatt fogja követni az Ön állapotát, hogy nem alakulnak-e ki ilyen szövődmények.

➔ **Azonnal kérjen orvosi segítséget,** ha úgy gondolja, hogy Önnél valamilyen reakció alakult ki.

Az alábbi mellékhatásokról érkeztek jelentések, amikor a JEMPERLI-t önmagában alkalmazták.

Nagyon gyakori mellékhatás – (10 betegből több mint 1-nél jelentkezhethet):

- a vörösvértestek számának csökkenése (*vérszegénység, anémia*);
- csökkent pajzsmirigyműködés;
- hasmenés, hányinger (émelygés), hányás;
- bőrpír vagy bőrkíütés; a bőr vagy nyálkahártyák felhólyagosodása; viszkető bőr;
- ízületi fájdalom;
- hőemelkedés, láz;
- a májenzimek szintjének emelkedése a vérben.

➔ **Olvassa el a fentebb látható táblázatban** az esetleges súlyos mellékhatások tüneteit.

Gyakori mellékhatás – (10 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhethet):

- pajzsmirigy túlműködés;
- a mellékvesehormonok csökkent termelése (*mellékvese-elégtelenség*);
- tüdőgyulladás;
- a vastagbél falának gyulladása;
- hasnyálmirigy-gyulladás;
- a gyomor gyulladása
- májgyulladás
- izomfájdalom;
- hidegrázás;
- az infúzió beadásával kapcsolatos reakció;
- az infúzióval szembeni túlérzékenységi reakció.

➔ **Ellenőrizze a fentebb látható táblázatban** az esetleges súlyos mellékhatások tüneteit.

Nem gyakori mellékhatás – (100 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhethet):

- gyulladás az agyban;
- a vörösvértestek pusztulása (autoimmun hemolitikus anémia);
- az agyalapi mirigy gyulladása;
- a pajzsmirigy gyulladása;
- 1-es típusú cukorbetegség vagy a cukorbetegséggel kapcsolatos szövődmények (diabéteszes ketoacidózis);
- nyelöcsőgyulladás;
- bőrgyulladás (*pemfigoid, Stevens–Johnson-szindróma*);
- olyan állapot, amelyben az izmok elgyengülnek, és gyorsan elfáradnak (*miaszténia grávisz*);
- a szívizom gyulladása;
- az ízületek gyulladása;

- az izmok gyulladása;
- gyulladás a szemben – a szivárványhártya (a szem színes része) és az azt körülvevő sugártest gyulladása;
- vesegyulladás.

➔ **Ellenőrizze a fentebb látható táblázatban** az esetleges súlyos mellékhatások tüneteit.

Nem ismert (A gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Cöliákia (amely a gluténtartalmú élelmiszerek fogyasztását követően kialakuló tünetekkel – például hasfájás, hasmenés és puffadás – jár);
- A hasnyálmirigy által termelt emésztőenzimek hiánya vagy mennyiségének csökkenése (exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség).

Az alábbi mellékhatásokat jelentették, amikor a JEMPERLI-t karboplatinval és paklitaxellel együtt alkalmazták.

Nagyon gyakori mellékhatás – (10 betegből több mint 1-nél jelentkezhet):

- csökkent pajzsmirigyműködés;
- bőrkiütés;
- bőrszárazság;
- hőemelkedés, láz;
- a májenzimek szintjének emelkedése a vérben.

➔ **Olvassa el a fentebb látható táblázatban** az esetleges súlyos mellékhatások tüneteit.

Gyakori mellékhatás – (10 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhet):

- pajzsmirigy-túlműködés;
- tüdőgyulladás;
- a vastagbél falának gyulladása;
- hasnyálmirigy-gyulladás.

➔ **Ellenőrizze a fentebb látható táblázatban** az esetleges súlyos mellékhatások tüneteit.

Nem gyakori mellékhatás – (100 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhet):

- pajzsmirigygyulladás;
- a mellékvesehormonok csökkent termelése (*mellékvese-elégtelenség*);
- 1-es típusú cukorbetegség;
- olyan állapot, amelyben az izmok elgyengülnek, és gyorsan elfáradnak (*miaszténiás szindróma*);
- az idegek gyulladása, amely fájdalmat, zsibbadást, izomgyengeséget és járási nehézségeket okozhat (*Guillain-Barré-szindróma*);
- a szívizom gyulladása;
- a gyomor gyulladása;
- érgyulladás a nyelőcsőben, a gyomorban vagy a belekben;
- gyulladás a szemben;
- az ízületek gyulladása;
- az izmok gyulladása;
- a szervezet egészére kiterjedő gyulladás.

➔ **Ellenőrizze a fentebb látható táblázatban** az esetleges súlyos mellékhatások tüneteit.

Nem ismert (A gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Cöliákia (amely a gluténtartalmú élelmiszerek fogyasztását követően kialakuló tünetekkel – például hasfájás, hasmenés és puffadás – jár);
- A hasnyálmirigy által termelt emésztőenzimek hiánya vagy mennyiségének csökkenése (exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség).

➔ **A lehető leghamarabb szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek**, ha ezen tünetek bármelyike kialakul Önnél.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a JEMPERLI-t tárolni?

A JEMPERLI-t kórházban vagy orvosi rendelőben adják be Önnek, és az egészségügyi szakemberek gondoskodnak a gyógyszer tárolásáról.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ha nem használják fel azonnal, az előkészített infúzió 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten legfeljebb 24 óráig, szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) pedig legfeljebb 6 óráig tárolható, ez az injekciós üveg átszúrásától a beadás végéig eltelő időtartamra vonatkozik.

Ne használja fel a gyógyszert, ha látható szemcsék vannak benne.

Ne tárolja el a fel nem használt gyógyszert későbbi alkalmazás céljára. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a JEMPERLI?

- A készítmény hatóanyaga a dosztarlimab.
- 10 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum) 500 mg dosztarlimabot tartalmaz injekciós üvegenként.
- Minden milliliter koncentrátum oldatos infúzióhoz 50 mg dosztarlimabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: trinátrium-citrát-dihidrát (E331), citromsav-monohidrát (E330), L-arginin-hidroklorid, nátrium-klorid, poliszorbát 80 (E433), injekcióhoz való víz (lásd 2. pont).

Milyen a JEMPERLI külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A JEMPERLI átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy sárga színű, látható szemcséktől teljes mértékben mentes oldat.

Egy (üvegből készült) injekciós üveg dobozonként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus

Dublin 24
Írország
D24 YK11

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334
info.lt@gsk.com

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az oldatos infúzió elkészítése/hígítása, tárolása és beadása:

- A parenterális gyógyszereket beadás előtt szemrevételezéssel meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaznak-e szemcséket, illetve nincsenek-e elszíneződve. A JEMPERLI enyhén opálos, színtelen vagy sárga színű oldat. Semmisítse meg az injekciós üveget, ha látható szemcséket észlel az oldatban.
- A JEMPERLI kompatibilis a di(2-etil-hexil)-ftalátot (DEHP) tartalmazó vagy DEHP mentes poli(vinil-klorid)ból (PVC), etilén-vinil-acetátból, polietilénből (PE), polipropilénből (PP), polietilénből (PE) vagy poliolefin keverékből (PP+PE) készült infúziós zsákkal és a polipropilénből (PP) készült fecskendővel.

- Az 500 mg-os adaghoz szívjon fel 10 ml JEMPERLI-t egy injekciós üvegből, és töltse át egy olyan infúziós zsákba, amely 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 50 mg/ml (5%) koncentrációjú glükóz oldatos injekciót tartalmaz. A hígított oldat végső koncentrációjának 2 mg/ml és 10 mg/ml között kell lennie. Az infúziós oldat össztérfogata nem haladhatja meg a 250 ml-t. Ehhez elképzelhető, hogy egy kis mennyiségű hígító oldatot ki kell szívni az infúziós zsákból, mielőtt a JEMPERLI oldatot beletölti.
 - Például, ha egy 500 mg os adagot egy 250 ml hígító oldatot tartalmazó infúziós zsákban készít el, a 2 mg/ml koncentráció eléréséhez 10 ml hígító oldatot szükséges kiszívni a 250 ml es infúziós zsákból, majd 10 ml JEMPERLI-t kell felszívni az injekciós üvegből és áttölteni az infúziós zsákba.
- Az 1000 mg-os adaghoz szívjon fel 10 ml JEMPERLI-t egy injekciós üvegből, majd ugyanennyit egy másikból (összesen 20 ml-t), és töltse át egy olyan infúziós zsákba, amely 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 50 mg/ml (5%) koncentrációjú glükóz oldatos injekciót tartalmaz. A hígított oldat végső koncentrációjának 4 mg/ml és 10 mg/ml között kell lennie. Az infúziós oldat össztérfogata nem haladhatja meg a 250 ml-t. Ehhez elképzelhető, hogy egy kis mennyiségű hígító oldatot ki kell szívni az infúziós zsákból, mielőtt a JEMPERLI oldatot beletölti.
 - Például, ha egy 1000 mg os adagot egy 250 ml hígító oldatot tartalmazó infúziós zsákban készít el, a 4 mg/ml koncentráció eléréséhez 20 ml hígító oldatot szükséges kiszívni a 250 ml es infúziós zsákból, majd 10-10 ml-t összesen 20 ml JEMPERLI-t kell felszívni a két injekciós üvegből és áttölteni az infúziós zsákba.
- A hígított oldatot óvatos átforgatással keverje össze. Ne rázza fel a végső infúziót tartalmazó zsákot. Az injekciós üvegben esetleg megmaradó, fel nem használt mennyiséget semmisítse meg.
- A fénytől való védelem érdekében az elkészítésig az eredeti dobozban tárolandó. Az elkészített adag kétféleképpen tárolható:
 - Szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) legfeljebb 6 órán át tárolható, a hígítástól az infúzió beadásának végéig számolva.
 - Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) legfeljebb 24 órán át tárolható, a hígítástól az infúzió beadásának végéig számolva. Hűtve történő tárolás esetén beadás előtt hagyni kell, hogy a hígított oldat szobahőmérsékletűre melegedjen.
- A JEMPERLI-t egészségügyi szakembernek kell beadnia intravénás infúzióban 30 perc alatt, infúziós pumpával.
- Az infúziós csőnek poli(vinil-klorid)-ból (PVC), platínával térhálósított szilikonból vagy polipropilénből (PP), a csatlakozó portoknak poli(vinil-klorid)-ból (PVC) vagy polikarbonátból, a tűknek rozsdamentes acélból kell készülniük.
- A JEMPERLI beadása során 0,2 vagy 0,22 mikronos beépített poliéter-szulfon (PES), szűrőt kell alkalmazni.
- A JEMPERLI-t tilos intravénás lökés vagy bólus injekcióként beadni.
- Ugyanazon infúziós szereléken keresztül nem szabad más gyógyszert beadni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.