

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

JEMPERLI 500 mg innrennslisþykkni, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas með 10 ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 500 mg dostarlimab.

Hver ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 50 mg dostarlimab.

Dostarlimab er mannaðlagað einstofna anti-PD-1 (anti-programmed cell death protein-1) IgG4 mótefni framleitt með DNA erfðatækni í spendýrafrumum úr eggjastökkum kínverskra hamstra.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær eða aðeins ópallýsandi litlaus eða gul lausn, í eðli sínu án sýnilegra agna.

Sýrustig innrennslisþykknisins, lausnarinnar er u.þ.b. 6,0 og osmólalstyrkur u.þ.b.300 mOsm/kg.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

JEMPERLI er ætlað ásamt carboplatini og paclitaxeli hjá fullorðnum sjúklingum með dMMR/MSI-H (óvirgjun á misræmisviðgerðarkerfinu/mikill óstöðugleiki í tvíkirnaklasa) frumkomið langt gengið eða endurkomið legslímukrabbamein þegar altæk meðferð á við.

JEMPERLI er ætlað sem einlyfjameðferð hjá fullorðnum sjúklingum með dMMR/MSI-H endurkomið eða langt gengið legslímukrabbamein sem hefur ágerst meðan á fyrri meðferð sem innihélt platínulyf stóð eða eftir að henni lauk.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðingar með reynslu í krabbameinslækningum eiga að hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni.

Greiningu á dMMR/MSI-H stöðu æxlis á að ákvarða með gilduðum prófum eins IHC, PCR eða NGS\* (sjá upplýsingar um greiningar notaðar í rannsóknunum í kafla 5.1).

\*IHC (immunohistochemistry) = mótefnalitun vefja; PCR (polymerase chain reaction) = keðjufjöllidun DNA; NGS (next-generation sequencing) = háhraðaraðgreining

### Skammtar

*JEMPERLI ásamt carboplatini og paclitaxeli*

Þegar JEMPERLI er gefið ásamt carboplatini og paclitaxeli, sjá samantekt á eiginleikum lyfja (SmPC) sem notuð er í samsettu meðferðinni (sjá einnig kafla 5.1).

Ráðlagður skammtur er 500 mg dostarlimab á 3 vikna fresti ásamt carboplatini og paclitaxeli á 3 vikna fresti alls 6 lotur sem fylgt er eftir með 1.000 mg af dostarlimab sem einlyfjameðferð á 6 vikna fresti fyrir allar síðari lotur.

Sjá skammtaáætlun ásamt carboplatini og paclitaxeli í töflu 1.

**Tafla 1. Skammtaáætlun JEMPERLI ásamt carboplatini og paclitaxeli**

	500 mg á 3 vikna fresti ásamt carboplatini og paclitaxeli <sup>a</sup> (1 lota = 3 vikur)						1.000 mg á 6 vikna fresti sem einlyfjameðferð þar til sjúkdómur ágerist eða óásættanlegar eiturveðanir koma fram (1 lota = 6 vikur)			
<b>Lota</b>	Lota 1	Lota 2	Lota 3	Lota 4	Lota 5	Lota 6	Lota 7	Lota 8	Lota 9	Áframhaldandi skömmtun á 6 vikna fresti
<b>Vika</b>	1	4	7	10	13	16	19	25	31	

3 vikur eru á milli lotu 6 og lotu 7

<sup>a</sup> Gefið dostarlimab á undan carboplatini og paclitaxeli, sama dag.

Gjöf dostarlimabs á að halda áfram samkvæmt ráðlagðri áætlun þar til sjúkdómur ágerist eða óásættanlegar eiturveðanir koma fram, eða í allt að 3 ár (sjá kafla 5.1).

#### *JEMPERLI einlyfjameðferð*

Ráðlagður skammtur við einlyfjameðferð er 4 lotur með 500 mg af dostarlimab á 3 vikna fresti sem fylgt er eftir með 1.000 mg á 6 vikna fresti fyrir allar síðari lotur.

Sjá skammtaáætlun fyrir einlyfjameðferð í töflu 2.

**Tafla 2. Skammtaáætlun JEMPERLI fyrir einlyfjameðferð**

	500 mg á 3 vikna fresti (1 lota = 3 vikur)				1.000 mg á 6 vikna fresti þar til sjúkdómur ágerist eða óásættanlegar eiturveðanir koma fram (1 lota = 6 vikur)			
<b>Lota</b>	Lota 1	Lota 2	Lota 3	Lota 4	Lota 5	Lota 6	Lota 7	Áframhaldandi skömmtun á 6 vikna fresti
<b>Vika</b>	1	4	7	10	13	19	25	

3 vikur eru á milli lotu 4 og lotu 5

Gjöf dostarlimabs á að halda áfram samkvæmt ráðlagðri áætlun þar til sjúkdómur ágerist eða óásættanlegar eiturveðanir koma fram (sjá kafla 5.1).

#### *Breytingar á skömmtum*

Ekki er ráðlagt að minnka skammta. Nauðsynlegt getur verið að fresta lyfjagjöf eða hætta henni alveg í samræmi við einstaklingsbundið öryggi og þol. Ráðlagðar breytingar til þess að takast á við aukaverkanir eru sýndar í töflu 3.

Ítarlegar leiðbeiningar til þess að takast á við ónæmistengdar aukaverkanir og innrennslistengd viðbrögð eru í kafla 4.4.

Tafla 3. Ráðlagðar breytingar á skömmtum JEMPERLI		
Ónæmistengdar aukaverkanir	Stig aukaverkunar <sup>a</sup>	Breytingar á skömmtum
Ristilbólga	2. eða 3. stig	Fresta skammti. Hefja lyfjagjöf á ný þegar eiturvekanir ganga til baka að stigi 0 eða 1.
	4	Hætta meðferð fyrir fullt og allt.
Lifrabólga	2. stig með ASAT <sup>b</sup> eða ALAT <sup>c</sup> > 3 og allt að 5 × ULN <sup>d</sup> eða heildarbilirúbín > 1,5 og allt að 3 × ULN	Fresta skammti. Hefja lyfjagjöf á ný þegar eiturvekanir ganga til baka að stigi 0 eða 1.
	≥ 3. stig með ASAT eða ALAT > 5 × ULN eða heildarbilirúbín > 3 × ULN	Hætta meðferð fyrir fullt og allt (sjá undantekningu hér á eftir) <sup>e</sup> .
Sykursýki tegund 1	3. eða 4. stig (blóðsykurshækkun)	Fresta skammti. Hefja lyfjagjöf á ný þegar viðeigandi stjórn hefur náðst og sjúklingar eru klínískt og efnaskiptalega stöðugir.
Heiladingulsbólga eða nýrnahettubarkarskerðing	2., 3. eða 4. stig	Fresta skammti. Hefja lyfjagjöf á ný þegar eiturvekanir hafa gengið til baka að stigi 0 eða 1. Hætta meðferð fyrir fullt og allt ef aukaverkun kemur aftur fram eða versnar á viðeigandi hormónameðferð.
Van- eða ofstarfsemi skjaldkirtils	3. eða 4. stig	Fresta skammti. Hefja lyfjagjöf á ný þegar eiturvekanir hafa gengið til baka að stigi 0 eða 1.
Millivefslungnabólga	2. stig	Fresta skammti. Hefja lyfjagjöf á ný þegar eiturvekanir hafa gengið til baka að stigi 0 eða 1. Ef 2. stigs aukaverkun kemur aftur fram á að hætta meðferð fyrir fullt og allt.
	3. eða 4. stig	Hætta meðferð fyrir fullt og allt.
Nýrnabólga	2. stig	Fresta skammti. Hefja lyfjagjöf á ný þegar eiturvekanir ganga til baka að stigi 0 eða 1.
	3. eða 4. stig	Hætta meðferð fyrir fullt og allt.

Tafla 3. Ráðlagðar breytingar á skömmtum JEMPERLI		
Ónæmistengdar aukaverkanir	Stig aukaverkunar <sup>a</sup>	Breytingar á skömmtum
SkinNFLagningsbólgujúkdómar í húð (t.d. SJS, TEN, DRESS)	Grunur um	Fresta skammti fyrir öll stig. Hefja lyfjagjöf á ný ef ekki er búið að staðfesta þegar eiturverkanir ganga til baka að stigi 0 eða 1.
	Staðfest	Hætta meðferð fyrir fullt og allt.
Hjartavöðvabólga	2.,3. eða 4. stig	Hætta meðferð fyrir fullt og allt.
Alvarlegar eiturverkanir á taugar (vöðvaslensheilkeni/vöðvaslensfár, Guillain-Barré heilkenni, heilabólga, þverrofsmænubólga)	2.,3. eða 4. stig	Hætta meðferð fyrir fullt og allt.
Aðrar ónæmistengdar aukaverkanir (m.a., en takmarkast ekki við, vöðvabólga, sarklíki, sjálfsofnæmis rauðalosblóðleysi, brisbólga, litu- og brárkleggjabólga, æðahjúpsbólga, ketónblóðsýring vegna sykursýki, liðverkir, höfnun ígrædds líffæris, hýsilsótt)	3. stig	Fresta skammti. Hefja lyfjagjöf á ný þegar eiturverkanir ganga til baka að stigi 0 eða 1.
	4. stig	Hætta meðferð fyrir fullt og allt.
Ónæmistengdar aukaverkanir koma aftur fram eftir að hafa gengið til baka að ≤ stigi 1 (fyrir utan milliveflungnabólgu, sjá hér á undan)	3. eða 4. stig	Hætta meðferð fyrir fullt og allt.
Aðrar aukaverkanir	Stig aukaverkunar <sup>a</sup>	Breytingar á skömmtum
Innrennslistengd viðbrögð	2. stig	Fresta skammti. Ef aukaverkun gengur til baka innan 1 klst. frá því gjöf var hætt þá má hefja meðferð á ný og helminga upprunalegan innrennslishraða eða hefja meðferð á ný þegar einkenni ganga til baka við forlyfjagjöf. Ef 2. stigs aukaverkun kemur aftur fram við viðeigandi forlyfjagjöf á að hætta meðferð fyrir fullt og allt.
	3. eða 4. stig	Hætta meðferð fyrir fullt og allt.

<sup>a</sup> Stig eiturverkana samkvæmt NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) útgáfa 5.0.

<sup>b</sup> ASAT = aspartat amínótransferasi

<sup>c</sup> ALAT = alanín amínótransferasi

<sup>d</sup> ULN = efri mörk eðlilegra gilda

<sup>e</sup> Hjá sjúklingum með meinvörp í lifur sem eru með 2. stigs aukningu á ASAT eða ALAT við upphaf meðferðar á að hætta meðferð ef  $\geq 50\%$  aukning verður á ASAT eða ALAT miðað við upphafsgildi og er viðvarandi í minnst eina viku.

Sjúklingakort

Læknar sem ávísa JEMPERLI eiga að upplýsa sjúklinga um sjúklingakortið, í því er útskýrt hvað eigi að gera ef einkenni ónæmistengdra aukaverkana koma fram. Læknirinn útvegar öllum sjúklingum sjúklingakort.

### Sérstakir hópar

#### *Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum 65 ára eða eldri.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar um dostarlimab liggja fyrir hjá sjúklingum 75 ára eða eldri (sjá kafla 5.1).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurfa á skilun að halda (sjá kafla 5.2).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi og engar upplýsingar hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

### Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun JEMPERLI hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

JEMPERLI er eingöngu til innrennslis í bláæð. JEMPERLI á að gefa með innrennslis í bláæð með innrennslisdælu á 30 mínútum.

JEMPERLI má ekki gefa með hraðri inndælingu í bláæð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal sérheiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

### Ónæmistengdar aukaverkanir

Ónæmistengdar aukaverkanir sem geta verið verulegar eða banvænar geta komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með mótefnum sem hamla PD-1/PD-L1 (programmed cell death protein-1 /programmed death-ligand 1) ferli þ.m.t. dostarlimab. Þar sem ónæmistengdar aukaverkanir koma yfirleitt fram við meðferð með PD-1/PD-L1 hamlandi mótefnum geta einkenni einnig komið fram þegar meðferð hefur verið hætt. Ónæmistengdar aukaverkanir geta komið fram í hvaða líffæri eða vef sem er og geta haft áhrif á fleiri en eitt líffærakerfi samtímis. Þýðingarmiklar ónæmistengdar

aukaverkanir sem taldar eru upp í kaflanum ná ekki fyrir öll hugsanleg veruleg og banvæn ónæmistengd viðbrögð.

Nauðsynlegt er að greina og meðhöndla ónæmistengdar aukaverkanir snemma til þess að tryggja örugga notkun PD-1/PD-L1 hamlandi mótefna. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til einkenna og teikna ónæmistengdra aukaverkana. Leggja á mat á blóðgildi og klínískar mælingar þ.m.t. lifrar-, nýrna- og skjaldkirtilspróf við upphaf og reglulega meðan á meðferðinni stendur. Við grun um ónæmistengdar aukaverkanir á að tryggja fullnægjandi mat þ.m.t. samráð við sérfræðing.

Það fer eftir alvarleika aukaverkunarinnar hvort fresta eigi meðferð með dostarlimabi eða hætta henni fyrir fullt og allt og gefa barkstera (1 til 2 mg/kg/dag af prednisón eða jafngildi þess) eða aðra viðeigandi meðferð (sjá hér á eftir og kafla 4.2). Við  $\leq 1$ . stigs bata á að byrja að minnka skammt barkstera smátt og smátt og halda því áfram í 1 mánuð eða lengur. Samkvæmt takmörkuðum upplýsingum úr klínískum rannsóknum þar sem stjórn náðist ekki á ónæmistengdum aukaverkunum með barksterum má íhuga aðra ónæmisbælandi meðferð. Hefja á hormónauppbótarmeðferð við innkirtlakvillum eftir því sem við á.

Meðferð með dostarlimabi á að hætta fyrir fullt og allt við hvaða ónæmistengdu 3. stigs aukaverkun sem er sem kemur aftur fram og fyrir allar 4. stigs ónæmistengdar eiturverkanir fyrir utan innkirtlakvilla sem hægt er að ráða við með uppbótarhormónameðferð, nema annað sé tilgreint í töflu 3.

#### Ónæmistengd millivefslungnabólga

Greint hefur verið frá millivefslungnabólgu hjá sjúklingum sem fá dostarlimab (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna millivefslungnabólgu. Grun um millivefslungnabólgu á að staðfesta með myndgreiningu og útiloka aðrar orsakir. Meðferð á að fela í sér breytingu á skömmtum dostarlimabs og gjöf barkstera (sjá kafla 4.2).

#### Ónæmistengd ristilbólga

Dostarlimab getur valdið ónæmistengdri ristilbólgu (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna ristilbólgu og ráða bót á með því að breyta dostarlimab meðferð, gefa lyf við niðurgangi og barkstera (sjá kafla 4.2).

#### Ónæmistengd lifrabólga

Dostarlimab getur valdið ónæmistengdri lifrabólgu (sjá kafla 4.8). Fylgjast á reglulega með sjúklingum með tilliti til breytinga á lifrarstarfsemi eins og við á samkvæmt klínísku mati og ráða bót á með því að breyta dostarlimab meðferð og gefa barkstera (sjá kafla 4.2).

#### Ónæmistengdir innkirtlakvillar

Greint hefur verið frá ónæmistengdum innkirtlakvillum þ.m.t. vanstarfsemi skjaldkirtils, ofstarfsemi skjaldkirtils, skjaldkirtilsbólgu, heiladingulsbólgu, sykursýki tegund 1, ketónblóðsýringu vegna sykursýki og nýrnahettubarkarskerðingu hjá sjúklingum sem fá dostarlimab (sjá kafla 4.8).

#### Vanstarfsemi og ofstarfsemi skjaldkirtils

Ónæmistengd vanstarfsemi og ofstarfsemi skjaldkirtils (m.a. skjaldkirtilsbólga) kom fram hjá sjúklingum sem fengu dostarlimab og vanstarfsemi skjaldkirtils getur komið í kjölfar ofstarfsemi skjaldkirtils. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til óeðlilegra prófa á starfsemi skjaldkirtils fyrir meðferð og reglulega meðan á henni stendur og eins og við á samkvæmt klínísku mati. Ónæmistengda vanstarfsemi skjaldkirtils og ofstarfsemi skjaldkirtils (þ.m.t. skjaldkirtilsbólga) á að meðhöndla samkvæmt ráðleggingum í kafla 4.2.

#### Nýrnahettubarkarskerðing

Ónæmistengd nýrnahettubarkarskerðing kom fram hjá sjúklingum sem fengu dostarlimab. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til klínískra teikna og einkenna nýrnahettubarkarskerðingar. Sjúklinga með nýrnahettubarkarskerðingu með einkennum á að meðhöndla samkvæmt ráðleggingum í kafla 4.2.

#### Ónæmistengd nýrnabólga

Dostarlimab getur valdið ónæmistengdri nýrnabólga (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til breytinga á nýrnastarfsemi og ráða bót á með því að breyta dostarlimab meðferð og gefa barkstera (sjá kafla 4.2).

#### Ónæmistengd útbrot

Greint hefur verið frá ónæmistengdum útbrotum hjá sjúklingum sem fá dostarlimab þ.m.t. blöðrusóttarlíki (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna útbrot. Veita á meðferð við skinnflagningsbólgu sjúkdómum í húð samkvæmt ráðleggingum í kafla 4.2. Greint hefur verið frá Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslosi hjá sjúklingum sem fá meðferð með PD-1 hemlum.

Gæta á varúðar þegar notkun dostarlimabs er íhuguð hjá sjúklingum sem hafa fengið verulegar eða lífshættulegar aukaverkanir í húð á fyrri meðferð með öðrum ónæmisörvandi krabbameinslyfjum.

#### Ónæmistengdir liðverkir

Greint hefur verið frá ónæmistengdum liðverkjum hjá sjúklingum sem fá dostarlimab (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna liðverkja. Staðfesta á grun um ónæmistengda liðverki og útiloka aðrar orsakir. Meðferð á að fela í sér breytingu á skömmtum dostarlimabs og gjöf barkstera (sjá kafla 4.2).

#### Aðrar ónæmistengdar aukaverkanir

Með verkunarhátt dostarlimabs í huga geta aðrar hugsanlegar ónæmistengdar aukaverkanir komið fram þ.m.t. hugsanlega alvarleg tilvik [t.d. vöðvabólga, hjartavöðvabólga, heilabólga, afmýlandi taugakvilli (þ.m.t. Guillain Barré heilkenni), sarklíki]. Greint var frá klínískt marktækum ónæmistengdum aukaverkunum hjá innan við 1% sjúklinga sem fengu dostarlimab sem einlyfjameðferð í klínískum rannsóknum þ.m.t. heilabólga, sjálfsöfnæmis rauðalosblóðleysi, brisbólga, litu- og brárkleggjabólga og æðahjúpsbólga. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna ónæmistengdra aukaverkana og ná stjórn á þeim eins og lýst er í kafla 4.2. Greint var frá höfnun ígrædds líffæris eftir markaðssetningu hjá sjúklingum á meðferð með PD-1 hemli. Meðferð með dostarlimabi getur aukið hættu á höfnun ígrædds líffæris. Íhuga á ávinning af meðferð með dostarlimabi á móti hættu á hugsanlegri höfnun ígrædds líffæris hjá þessum sjúklingum.

Banvænir og aðrir alvarlegir fylgikvillar geta komið fram hjá sjúklingum sem fá ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu fyrir eða eftir meðferð með PD-1/PD-L1 hamlandi mótEfni. Fylgikvillar sem tengjast ígræðslu eru m.a. ofurbráð hýsilsótt (GvHD), bráð hýsilsótt, langvarandi hýsilsótt, alvarleg bláæðastífla í lifur eftir að dregið hefur verið úr meðferð og heilkenni með hita þar sem notkun stera er nauðsynleg (án þekktrar orsakar sýkingar). Þessir fylgikvillar geta komið fram þrátt fyrir meðferð á milli PD-1/PD-L1 hömlunar og ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu. Fylgjast á náíð með sjúklingum með tilliti til ígræðslutengdra fylgikvilla og grípa strax inn í. Íhuga á ávinning á móti áhættu af meðferð með PD-1/PD-L1 hamlandi mótEfni fyrir eða eftir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu.

#### Innrennslistengd viðbrögð

Dostarlimab getur valdið innrennslistengdum viðbrögðum sem geta verið veruleg (kafla 4.8). Við veruleg (3. stigs) eða lífshættuleg (4. stigs) innrennslistengd viðbrögð á að stöðva innrennsli og hætta meðferð fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2).

#### Sjúklingar sem útilokaðir eru úr klínískum rannsóknum

Sjúklingar með eftirfarandi þætti voru útilokaðir frá GARNET rannsókninni: Upphafsfærniskor ECOG  $\geq 2$ ; meinvörp í miðtaugakerfi sem ekki hefur náðst stjórn á eða krabbameinsheilahnubólga; aðrir illkynja sjúkdómar á síðustu 2 árum; ónæmisskerðing eða ónæmisbælandi meðferð síðustu 7 daga; virk HIV sýking, lifrabólga B eða lifrabólga C; virkur sjálfsöfnæmissjúkdómur sem krefst altækra meðferðar á síðustu 2 árum að undanskilinni hormónauppbótarmeðferð; saga um millivefslungna-sjúkdóm; eða bólusetning með lifandi bóluefni síðustu 14 daga.



## Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) í hverjum 500 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Einstofna mótefni eins og dostarlimab eru ekki hvarfefni cýtókróm P450 eða virkra flutningsefna. Dostarlimab er ekki frumuboðefni og ólíklegt er að það sé frumuboðefnamótari. Að auki er ekki gert ráð fyrir lyfjahvarfamilliverkun dostarlimabs við litlar sameindir virkra efna. Ekkert bendir til milliverkunar sem miðluð er af ósértækri úthreinsun lýsósómniðurbrots mótefna.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvörn

Hætta er tengd gjöf dostarlimab hjá konum sem geta orðið þungaðar. Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með dostarlimabi stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir síðasta skammt dostarlimabs.

#### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun dostarlimabs á meðgöngu. Vegna verkunarháttar lyfsins getur dostarlimab haft skaðleg lyfjafræðileg áhrif á fóstur þegar það er gefið á meðgöngu.

Dýrarrannsóknir á æxlun og þroska hafa ekki verið gerðar með dostarlimabi. Hömlun PD-1/PD-L1 ferils getur engu að síður aukið hættu á ónæmismiðaðri höfnun á fósturskeiði og valdið fósturdauða (sjá kafla 5.3). Þekkt er að mannaónæmisglóbúlín G4 (IgG4) fer yfir fylgju og þar sem dostarlimab er IgG4 er flutningur dostarlimabs frá móður til fósturs hugsanlegur.

JEMPERLI er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem nota ekki öruggar getnaðarvarnir.

#### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort dostarlimab/umbrotsefni skiljist út í brjóstamjólki.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

JEMPERLI á ekki að nota meðan á brjóstgjöf stendur og ekki á að vera með barn á brjósti í a.m.k. 4 mánuði eftir síðasta skammt dostarlimabs.

#### Frjósemi

Rannsóknir á frjósemi hafa ekki verið gerðar með dostarlimabi (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

JEMPERLI hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggi

Algengast er að dostarlimab tengist ónæmistengdum aukaverkunum. Flestar þeirra þ.m.t. veruleg viðbrögð gengu til baka eftir að viðeigandi meðferð var hafin eða notkun dostarlimabs var hætt (sjá Lýsing á völdum aukaverkunum hér á eftir).

#### *Dostarlimab einlyfjameðferð*

Öryggi dostarlimabs var metið hjá 605 sjúklingum með legslímukrabbamein eða önnur langt gengin æxli sem fengu dostarlimab einlyfjameðferð í GARNET rannsókninni þ.m.t. 153 sjúklingar með langt gengið eða endurkomið dMMR/MSI-H legslímukrabbamein. Sjúklingar fengu 4 lotur af 500 mg skammti á 3 vikna fresti og síðan 1.000 mg á 6 vikna fresti fyrir allar síðari lotur.

Hjá sjúklingum með langt gengin eða endurkomin æxli (N = 605) voru algengustu aukaverkanirnar (> 10%) blóðleysi (28,6%), niðurgangur (26,0%), ógleði (25,8%), uppköst (19,0%), liðverkir (17,0%), kláði (14,2%), útbrot (13,2%), hiti (12,4%), hækkun á aspartat aminótransferasa (11,2%) og vanstarfsemi skjaldkirtils (11,2%). Meðferð með JEMPERLI var hætt fyrir fullt og allt vegna aukaverkana hjá 38 (6,3%) sjúklingum; flestar þeirra voru ónæmistengdar. Aukaverkanir voru alvarlegar hjá 11,2% sjúklinga; flestar alvarlegu aukaverkanirnar voru ónæmistengdar (sjá kafla 4.4).

Öryggi hjá sjúklingum með dMMR/MSI-H legslímukrabbamein í GARNET rannsókninni (N = 153) var í engu frábrugðið því sem fram kom hjá öllum þeim sem fengu einlyfjameðferð og sýnt er í töflu 4.

#### *Dostarlimab ásamt carboplatini og paclitaxeli*

Öryggi dostarlimabs var metið hjá 241 sjúklingi með frumkomið langt gengið eða endurkomið legslímukrabbamein sem fengu dostarlimab ásamt carboplatini og paclitaxeli í RUBY rannsókninni. Sjúklingar fengu 500 mg af dostarlimabi á 3 vikna fresti alls 6 lotur sem var fylgt eftir með 1.000 mg á 6 vikna fresti fyrir allar síðari lotur.

Hjá sjúklingum með frumkomið langt gengið eða endurkomið legslímukrabbamein (N = 241) voru algengustu aukaverkanirnar (> 10%) útbrot (22,8%), dröfnuörðuútbrot (14,1%), vanstarfsemi skjaldkirtils (14,1%), hækkun alanín aminótransferasa (12,9%), hækkun aspartat aminótransferasa (12,0%), hiti (12,0%) og þurr húð (10,4%). Notkun JEMPERLI var hætt fyrir fullt og allt vegna aukaverkana hjá 12 (5,0%) sjúklingum; flest tilvikin voru ónæmistengd. Aukaverkanirnar voru alvarlegar hjá 5,8% sjúklinga; alvarlegustu aukaverkanirnar voru ónæmistengdar (sjá kafla 4.4).

Í RUBY rannsókninni var öryggi hjá sjúklingum með dMMR/MSI-H legslímukrabbamein (N = 52) ekki frábrugðið öryggi hjá heildarþýði (N = 241) eins og kemur fram í töflu 4.

#### Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í klínískum rannsóknum með dostarlimabi sem einlyfjameðferð eða ásamt krabbameinslyfjameðferð eru skráðar í töflu 4 eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðni aukaverkana sem taldar eru upp í dálknum fyrir dostarlimab einlyfjameðferð er skilgreind sem tíðni aukaverkana af öllum orsökum sem komu fram hjá 605 sjúklingum með langt gengin eða endurkomin æxli í GARNET rannsókninni sem fengu dostarlimab einlyfjameðferð þar sem miðgildi meðferðartíma var 24 vikur (á bilinu: 1 vika til 229 vikur). Ef annað er ekki tekið fram er tíðni aukaverkana sem taldar eru upp í dálknum fyrir dostarlimab ásamt krabbameinslyfjameðferð skilgreind sem tíðni aukaverkana af öllum orsökum sem komu fram hjá 241 sjúklingi með frumkomið langt gengið eða endurkomið legslímukrabbamein í RUBY rannsókninni sem fengu dostarlimab ásamt carboplatini og paclitaxeli í að miðgildi 43 vikur (á bilinu: 3 til 151 vika). Fyrir viðbótar upplýsingar um öryggi þegar dostarlimab er gefið ásamt carboplatini og paclitaxeli, sjá SmPC fyrir lyfin sem notuð eru í samsettu meðferðinni.

Aukaverkanir sem vitað er að komi fram með dostarlimabi einlyfjameðferð eða með carboplatini eða paclitaxeli þegar gefin stök, geta komið fram með þessum lyfjum í samsettri meðferð, jafnvel þótt þessi tilvik séu ekki tilkynnt í klínískum rannsóknum með dostarlimabi ásamt carboplatini og paclitaxeli.

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Tíðnin er skilgreind meðferð á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $<1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $<1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $<1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $<1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 4: Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dostarlimabi**

	Dostarlimab einlyfjameðferð	Dostarlimab ásamt krabbameinslyfjameðferð
<b>Blóð og eitlar</b>		
Mjög algengar	Blóðleysi <sup>a</sup>	
<b>Innkirtlar</b>		
Mjög algengar	Vanstarfsemi skjaldkirtils <sup>*b</sup>	Vanstarfsemi skjaldkirtils <sup>e</sup>
Algengar	Ofstarfsemi skjaldkirtils*, nýrnahettubarkarskerðing*	Ofstarfsemi skjaldkirtils, nýrnahettubarkarskerðing
Sjaldgæfar	Skjaldkirtilsbólga <sup>*c</sup> , heiladingulsbólga <sup>d</sup>	Skjaldkirtilsbólga
<b>Efnaskipti og næring</b>		
Sjaldgæfar	Sykursýki tegund 1, ketónblóðsýring vegna sykursýki	Sykursýki tegund 1
<b>Taugakerfi</b>		
Sjaldgæfar	Heilabólga, vöðvaslensfár	Vöðvaslensheilkenni <sup>f</sup>
<b>Augu</b>		
Sjaldgæfar	Æðahjúpsbólga <sup>g</sup>	Æðahjúpsbólga
<b>Hjarta</b>		
Sjaldgæfar		Hjartavöðvabólga <sup>h</sup>
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>		
Algengar	Millivefslungnabólga <sup>*i</sup>	Millivefslungnabólga
<b>Meltingarfæri</b>		
Mjög algengar	Niðurgangur, ógleði, uppköst	
Algengar	Ristilbólga <sup>*j</sup> , brisbólga <sup>k</sup> , magabólga	Ristilbólga <sup>l</sup>
Sjaldgæfar	Vélindabólga	Brisbólga, ónæmismiðluð magabólga <sup>f</sup> , æðabólga í meltingarfærum <sup>f</sup>
<b>Lifur og gall</b>		
Algengar	Lifrabólga <sup>*m</sup>	
<b>Húð og undirhúð</b>		
Mjög algengar	Útbrot <sup>*n</sup> , kláði	Kláði <sup>o</sup> , þurr húð
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>		
Mjög algengar	Liðverkir <sup>*</sup>	
Algengar	Vöðvaverkir	
Sjaldgæfar	Ónæmismiðluð liðbólga, fjölvöðvagigt, ónæmismiðluð vöðvabólga	Ónæmismiðluð liðbólga, vöðvabólga <sup>p</sup>
<b>Nýru og þvagfæri</b>		
Sjaldgæfar	Nýrnabólga <sup>*q</sup>	
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>		
Mjög algengar	Hiti	Hiti
Algengar	Kuldahrollur	
Sjaldgæfar		Altækt bólgusvörunarheilkenni <sup>p</sup>
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>		
Mjög algengar	Hækkun transamínasa <sup>r</sup>	Hækkun alanín amínótransferasa, Hækkun aspartat amínótransferasa

	Dostarlimab einlyfjameðferð	Dostarlimab ásamt krabbameinslyfjameðferð
<b>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</b>		
Algengar	Innrennslistengd viðbrögð <sup>*s</sup>	

\* Sjá kaflann „Lýsing á völdum aukaverkunarum.“

<sup>a</sup> Nær yfir blóðleysi og sjálfsöfnæmis rauðalosblóðleysi

<sup>b</sup> Nær yfir vanstarfsemi skjaldkirtils og vanstarfsemi skjaldkirtils af völdum sjálfsöfnæmis

<sup>c</sup> Nær yfir skjaldkirtilsbólgu og sjálfsöfnæmis skjaldkirtilsbólgu

<sup>d</sup> Nær yfir heiladingulsbólgu og sjálfsöfnæmis heiladingulsbólgu

<sup>e</sup> Nær yfir vanstarfsemi skjaldkirtils og ónæmismiðlaða vanstarfsemi skjaldkirtils

<sup>f</sup> Tilkynt í yfirstandandi blinduðum rannsóknum á samsetningu með dostarlimabi; áætlaður tíðniflokkur

<sup>g</sup> Nær yfir æðahjúpsbólgu og litu- og brárkleggjabólgu

<sup>h</sup> Nær yfir hjartavöðvabólgu (ásamt krabbameinslyfjameðferð) og ónæmismiðlaða hjartavöðvabólgu úr yfirstandandi blinduðum rannsóknum á samsetningu með dostarlimabi; áætlaður tíðniflokkur

<sup>i</sup> Nær yfir millivefslungnabólgu, millivefslungnasjúkdóm og ónæmismiðlaðan lungasjúkdóm

<sup>j</sup> Nær yfir ristilbólgu, garnar- og ristilbólgu og ónæmismiðlaða garnar- og ristilbólgu

<sup>k</sup> Nær yfir brisbólgu og bráða brisbólgu

<sup>l</sup> Nær yfir ristilbólgu (ásamt krabbameinslyfjameðferð) og garnarbólgu sem tilkynt hefur verið um úr yfirstandandi rannsókn á samsetningu með dostarlimabi

<sup>m</sup> Nær yfir lifrabólgu, sjálfsónæmis lifrabólgu og rof á lifrarfrumum

<sup>n</sup> Nær yfir útbrot, dröfnuörðuútbrot, roðaþot, dröfnuútbrot, kláðaútbrot, roðaútbrot, örðuútbrot, regnbogaróða, eituráhrif á húð, lyfjaútbrot, eitrunarútpot, flögnunarútbrot og blöðrusóttarlíki

<sup>o</sup> Nær yfir útbrot og dröfnuörðuútbrot

<sup>p</sup> Tilkyntar í yfirstandandi rannsóknum á samsetningu með dostarlimabi

<sup>q</sup> Nær yfir nýrnabólgu og millivefslungnabólgu

<sup>r</sup> Nær yfir hækkun transamínasa, hækkun alanín amínótransferasa, hækkun aspartat amínótransferasa og hækkun transamínasa í blóði

<sup>s</sup> Nær yfir innrennslistengd viðbrögð og ofnæmi.

### Lýsing á völdum aukaverkunarum

Valdar aukaverkanir sem lýst er hér á eftir byggjast á öryggi dostarlimabs í öryggisgagnagrunni með sameinuðum einlyfjameðferðum með 605 sjúklingum í GARNET rannsókninni hjá sjúklingum með legslímukrabbamein eða önnur langt gengin æxli. Ónæmistengdar aukaverkanir voru skilgreindar sem 2. stigs og hærra. Í tíðniflokkuninni hér á eftir eru 1. stigs tilvik undanskilin. Leiðbeiningar um hvernig ráða megi bót á þessum aukaverkunarum er lýst í kafla 4.2.

### Ónæmistengdar aukaverkanir (sjá kafla 4.4)

#### *Ónæmistengd millivefslungnabólga*

Ónæmistengd millivefslungnabólga kom fram hjá 14 (2,3%) sjúklingum þ.m.t. 2. stigs (1,3%), 3. stigs (0,8%) og 4. stigs (0,2%) millivefslungnabólga. Millivefslungnabólga varð til þess að hætta þurfti meðferð með dostarlimabi hjá 8 (1,3%) sjúklingum.

Notkun altækra barkstera (prednisón  $\geq$ 40 mg á dag eða jafngildi þess) var nauðsynleg hjá 11 (78,6%) sjúklingunum sem fengu millivefslungnabólgu. Millivefslungnabólga gekk til baka hjá 11 (78,6%) sjúklingum.

#### *Ónæmistengd ristilbólga*

Ristilbólga kom fram hjá 8 (1,3%) sjúklingum þ.m.t. 2. stigs (0,7%) og 3. stigs (0,7%) ristilbólga. Ristilbólga varð ekki til þess að hætta þurfti meðferð með dostarlimbi.

Notkun altækra barkstera (prednisón  $\geq$ 40 mg á dag eða jafngildi þess) var nauðsynleg hjá 5 (62,5%) sjúklingum. Ristilbólga gekk til baka hjá 5 (62,5%) sjúklingum sem fengu ristilbólgu.

#### *Ónæmistengd lifrabólga*

Lifrabólga kom fram hjá 3 (0,5%) sjúklingum og var 3. stigs hjá þeim öllum. Notkun altækra barkstera (prednisón  $\geq$ 40 mg á dag eða jafngildi þess) var nauðsynleg hjá 2 (66,7%) sjúklingum.

Lifrabólga varð til þess að hætta þurfti meðferð með dostarlimabi hjá 1 (0,2%) sjúklingi og gekk til baka hjá 2 af 3 sjúklingum.

#### *Ónæmismiðlaðir innkirtlakvillar*

Vanstarfsemi skjaldkirtils kom fram hjá 46 (7,6%) sjúklingum og var í öllum tilvikum 2. stigs.

Vanstarfsemi skjaldkirtils varð ekki til þess að hætta þurfti meðferð með dostarlimabi og gekk til baka hjá 17 (37,0%) sjúklingum.

Ofstarfsemi skjaldkirtils kom fram hjá 14 (2,3%) sjúklingum þ.m.t. 2. stigs (2,1%) og 3. stigs (0,2%). Ofstarfsemi skjaldkirtils varð ekki til þess að hætta þurfti meðferð með dostarlimabi og gekk til baka hjá 10 (71,4%) sjúklingum.

Skjaldkirtilsbólga kom fram hjá 3 (0,5%) sjúklingum og var 2. stigs hjá öllum. Í engu tilvikanna gekk skjaldkirtilsbólga til baka. Meðferð með dostarlimabi var ekki hætt vegna skjaldkirtilsbólgu.

Nýrnahettubarkarskerðing kom fram hjá 7 (1,2%) sjúklingum þ.m.t. 2. stigs (0,5%) og 3. stigs (0,7%). Nýrnahettubarkarskerðing varð til þess að hætta þurfti meðferð með dostarlimabi hjá 1 (0,2%) sjúklingi og gekk til baka hjá 4 (57,1%) sjúklingum.

#### *Ónæmismiðluð nýrnabólga*

Nýrnabólga þ.m.t. millivefsnýrabólga kom fram hjá 3 (0,5%) sjúklingum og var 2. stigs. Notkun altækra barkstera (prednisón  $\geq 40$  mg á dag eða jafngildi þess) var nauðsynleg hjá 2 (66,7%) sjúklingum með nýrnabólgu. Nýrnabólga varð til þess að hætta þurfti meðferð með dostarlimabi hjá 1 (0,2%) sjúklingi og gekk til baka hjá öllum 3 sjúklingum.

#### *Ónæmistengd útbrot*

Ónæmistengd útbrot (útbrot, dröfnuörðuútbrot, dröfnuútbrot, kláðaútbrot, blöðrusóttarlíki, lyfjaútbrot, eituráhrif á húð, eitrunarútpot) komu fram hjá 31 (5,1%) sjúklingum þ.m.t. 3. stigs hjá 9 (1,5%) sjúklingum sem fengu dostarlimab. Miðgildi tíma þar til útbrot komu fram var 57 dagar (á bilinu 2 dagar til 1485 dagar). Notkun altækra barkstera (prednisón  $\geq 40$  mg á dag eða jafngildi þess) var nauðsynleg hjá 9 (29,0%) sjúklingum sem fengu útbrot. Útbrot urðu til þess að hætta þurfti meðferð með dostarlimabi hjá 1 (0,2%) sjúklingi og gengu til baka hjá 24 (77,4%) sjúklingum.

#### *Ónæmistengdir liðverkir*

Ónæmistengdir liðverkir komu fram hjá 34 (5,6%) sjúklingi. Greint var frá 3. stigs ónæmistengdum liðverkjum hjá 5 (0,8%) sjúklingum sem fengu dostarlimab. Miðgildi tíma þar til liðverkir komu fram voru 94,5 dagar (á bilinu 1 dagur til 840 dagar). Notkun altækra barkstera (prednisón  $\geq 40$  mg á dag eða jafngildi þess) var nauðsynleg hjá 3 (8,8%) sjúklingum sem fengu liðverki. Liðverkir urðu til þess að hætta þurfti meðferð með dostarlimabi hjá 1 (0,2%) sjúklingi og gekk til baka hjá 19 (55,9%) sjúklingum sem fengu liðverki.

#### *Innrennslistengd viðbrögð*

Innrennslistengd viðbrögð þ.m.t. ofnæmi kom fram hjá 6 (1,0%) sjúklingum þ.m.t. 2. stigs (0,3%) og 3. stigs (0,2%) innrennslistengd viðbrögð. Allir sjúklingarnir náðu sér með tilliti til innrennslistengdra viðbragða.

#### Ónæmissvörun

Í GARNET rannsókninni var prófað fyrir mótefnum gegn lyfinu hjá 315 sjúklingum sem fengu dostarlimab og tíðni mótefna gegn lyfinu vegna meðferðar með dostarlimabi var 2,5%. Hlutleysandi mótefni greindust hjá 1,3% sjúklinga. Samhliðagjöf með carboplatini og paclitaxeli hafði ekki áhrif á ónæmissvörun dostarlimabs. Í RUBY rannsókninni með 225 sjúklingum sem fengu meðferð með dostarlimabi ásamt carboplatini og paclitaxeli og við mat á mótefnum gegn lyfinu greindist hvorki mótefni gegn dostarlimabi né hlutleysandi mótefni vegna meðferðarinnar.

Hjá sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn dostarlimabi var ekkert sem gaf til kynna breytingar á verkun eða öryggi dostarlimabs.

## Aldraðir

Hjá þeim 605 sjúklingum sem fengu dostarlimab einlyfjameðferð voru 51,6% yngri en 65 ára, 36,9% voru 65 til yngri en 75 ára og 11,5% voru 75 ára eða eldri. Enginn heildarmunur var á öryggi hjá öldruðum ( $\geq 65$  ára) og yngri sjúklingum ( $< 65$  ára).

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Ef grunur er um ofskömmun á að fylgjast með sjúklingnum með tilliti til teikna og einkenna aukaverkana og hefja viðeigandi einkenameðferð.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, einstofna mót efni og efnasambönd lyfja og mótefna.  
ATC-flokkur: L01FF07.

### Verkunarháttur

Dostarlimab er mannaðlagað einstofna mót efni í flokki IgG4 sem binst PD-1 viðtökum og hamlar víxlverkunum við bindlana PD-L1 og PD-L2. Hömlun PD-1 ferlismiðlaðrar ónæmissvörunar veldur hömlun á starfsemi T-fruma t.d. frumfjölgun, framleiðslu frumuboðefna og drápsfrumuvirkni. Dostarlimab eflir svörun T-frumna þ.m.t. andæxlis ónæmissvörun með því að hamlar PD-1 bindingu við PD-L1 og PD-L2. Í erfðafræðilega eins mýsaæxlalíkönun leiddi PD-1 hömlun til minnkaðs æxlisvaxtar.

### Verkun og öryggi

*RUBY: Slembuð samanburðarrannsókn með dostarlimabi ásamt carboplatini og paclitaxeli hjá fullorðnum sjúklingum með frumkomið langt gengið eða endurkomið legslímukrabbamein*

Verkun og öryggi dostarlimabs ásamt carboplatin-paclitaxel var rannsakað í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri 3. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu sem var gerð hjá sjúklingum með frumkomið langt gengið eða endurkomið legslímukrabbamein.

Sjúklingum var slembiraðað (1:1) og fengu dostarlimab 500 mg ásamt carboplatin AUC 5 mg/ml/mín. og paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> á 3 vikna fresti alls 6 lotur fylgt eftir með dostarlimab 1.000 mg á 6 vikna fresti (n = 245) eða lyfleysu ásamt carboplatin AUC 5 mg/ml/mín. og paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> á 3 vikna fresti alls 6 lotur sem var fylgt eftir með lyfleysu á 6 vikna fresti (n = 249). Slembiröðunin var lagskipt eftir MMR/MSI stöðu, fyrri ytri geislameðferð á grindarsvæði og stöðu sjúkdóms (endurkominn, frumkominn stig III eða frumkominn stig IV). Meðferð var haldið áfram í allt að 3 ár eða þar til óásættanlegar aukaverkanir komu fram, sjúkdómur ágerðist eða samkvæmt ákvörðun rannsóknarlæknis. Lagt var mat á ástand æxlis á 6 vikna fresti út viku 25, á 9 vikna fresti út viku 52 og síðan á 12 vikna fresti. Eftir miðgildi eftirfylgni sem var 30 mánuðir höfðu 6 af 53 sjúklingum sem samkvæmt slembivali fengu dostarlimab ásamt carboplatin-paclitaxel fengið meðferð í >3 ár (lokadagsetning 1. mars 2023).

Lykilhæfisviðmið rannsóknarinnar voru frumkominn sjúkdómur með FIGO (International Federation of Gynaecology og Obstetrics) stig III eða stig IV þ.m.t. stig IIIA til IIIC1 þegar hægt var að meta sjúkdóminn eða hann var mælanlegur samkvæmt RECIST v.1.1, Sjúklingar með krabbasarkmein stig IIIC1 glærfrumu, vefjafræðileg einkenni í háluhimnum eða með blandaða vefjagerð ( $\geq 10\%$  krabbasarkmein, glærfrumu eða vefjafræðileg einkenni í háluhimnum) án tillits til þess hvort hægt væri að meta sjúkdóminn eða hann mælanlegur samkvæmt myndgreiningu, sjúkdómur með stig IIIC2 eða stig IV án tillits til þess hvort hægt væri að meta sjúkdóminn eða hann mælanlegur. Rannsóknin náði einnig til sjúklinga með fyrstu endurkomu legslímukrabbameins með lítinn möguleika á lækningu með eingöngu geislameðferð eða skurðaðgerð eða með hvoru tveggja, þ.m.t. sjúklingar með fyrstu endurkomu sjúkdóms sem höfðu ekki fengið altæka krabbameinslyfjameðferð áður eða sem höfðu fengið altæka undirbúning-/viðbótarkrabbameinslyfjameðferð og sjúkdómurinn tók sig upp aftur eða ágerðist  $\geq 6$  mánuðum eftir að meðferð lauk (fyrsta endurkoma). Geislameðferð var ekki leyfð 21 degi fyrir rannsóknarmeðferð fyrir utan líknandi geislameðferð sem var leyfð allt að viku fyrir rannsóknarmeðferð.

Aðalverkunarniðurstöður voru lifun án versnunar (PFS) metið af rannsóknarlækni samkvæmt RECIST v1.1 hjá einstaklingum með dMMR/MSI-H frumkomið langt gengið eða endurkomið legslímukrabbamein og hjá öllum (sem til stóð að meðhöndla) með frumkomið langt gengið eða endurkomið legslímukrabbamein, og heildarlifun (OS) hjá öllum (allir sem til stóð að meðhöndla) með frumkomið langt gengið eða endurkomið legslímukrabbamein.

Alls voru 118 sjúklingar með dMMR/MSI-H legslímukrabbamein metnir með tilliti til verkunar í RUBY rannsókninni. Upphafsbættir voru: miðgildi aldurs 64 ár (34% voru 65 til 74 ára og 15% voru 75 ára eða eldri); 85% hvítir, 9% svartir, 2% asískir; ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færniastaða (PS) 0 (57%) eða 1 (43%); frumkominn sjúkdómur stig III 21%, frumkominn sjúkdómur stig IV 30%, endurkomið legslímukrabbamein 49%; legslímukirtla- og vöðvavillukrabbamein 85%, blandað krabbamein 5%, krabbasarkmein 4%, krabbamein í háluhimnum 2%, annað 4%; og fyrri skurðaðgerð 92%, fyrri geislameðferð (35%), fyrri krabbameinsmeðferð (14%).

Greining á ástandi dMMR/MSI-H æxlis var ákvörðuð með framskyggnum hætti samkvæmt staðbundnu prófi (IHC, PCR eða NGS), eða notkun IHC þegar niðurstöður staðbundins prófs lágu ekki fyrir.

Í töflu 5 og á mynd 1 eru upplýsingar um verkun. Allir endapunktur eru settir fram í frumgreiningu fyrir lifun án versnun með miðgildi eftirfylgni 25 mánuðir. Niðurstöður fyrir heildarlifun eru byggðar á fyrstu milligreiningunni á heildarlifun. Í RUBY rannsókninni var sýnt fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til lifunar án versnunar samkvæmt rannsóknarlækni hjá sjúklingum sem fengu dostarlimab ásamt carboplatin-paclitaxel með slembivali samanborið við lyfleysu ásamt carboplatin-paclitaxel.

**Tafla 5: Verkunarniðurstöður í RUBY hjá sjúklingum með dMMR/MSI-H legslímukrabbamein**

Endapunktur	Dostarlimab + carboplatin-paclitaxel (N = 53) <sup>a</sup>	Lyfleysa + carboplatin-paclitaxel (N = 65) <sup>a</sup>
<b>Lifun án versnunar (PFS)</b>		
Miðgildi í mánuðum (95% CI) <sup>b</sup>	Ekki náð	7,7 (5,6; 9,7)
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	19 (35,8)	47 (72,3)
Hættuhlutfall (95% CI) <sup>c</sup>	0,28 (0,16; 0,50)	
p-gildi <sup>b</sup>	<0,0001	
<b>Heildarlifun (OS)<sup>d</sup></b>		
Miðgildi í mánuðum	Ekki náð	Ekki náð
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	7 (13,2)	24 (36,9)
Hættuhlutfall (95% CI) <sup>c</sup>	0,30 (0,13; 0,70)	

CI: Öryggisbil

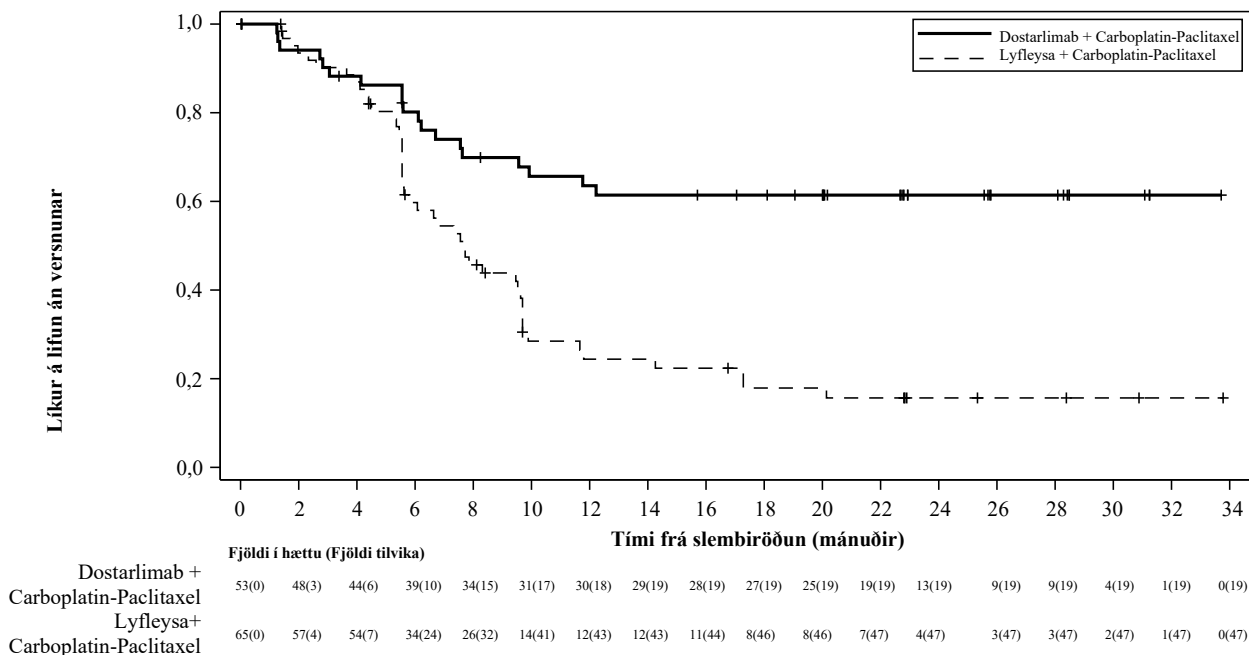
<sup>a</sup> Verkunarupplýsingar með miðgildi eftirfylgni 25 mánuði (lokadagsetning 28. september 2022).

<sup>b</sup> Einhliða p-gildi samkvæmt lagskiptu log-rank prófi.

<sup>c</sup> Samkvæmt lagskiptu Cox aðhvarfslíkani.

<sup>d</sup> Ekki tölfræðilega marktækt þar sem engin tilgátuprófun var gerð fyrir heildarlifun hjá dMMR/MSI-H þýði.

### Mynd 1: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar samkvæmt mati rannsóknarlæknis hjá sjúklingum með dMMR/MSI-H legslímukrabbamein (RUBY rannsóknin)



*GARNET: fullorðnir sjúklingar með endurkomið eða langt gengið dMMR/MSI-H legslímukrabbamein sem hefur ágerst meðan á meðferð með platinu stóð eða að henni lokinni*

Verkun og öryggi dostarlimab einlyfjameðferð var rannsakað í GARNET rannsókninni, opinni fjölsetra rannsókn án samanburðar með mörgum samhliða hópum. Í GARNET rannsókninni voru hópar á framlengingarskeiði með einstaklingum með endurkomin eða langt gengin æxli með takmarkaða meðferðarmöguleika. Í hópi A1 voru sjúklingar með dMMR/MSI-H legslímukrabbamein sem hafði ágerst á meðferð sem innihélt platinulyf eða eftir að henni lauk.

Sjúklingar fengu 4 lotur með 500 mg dostarlimabi á 3 vikna fresti, fylgt eftir með 1.000 mg af dostarlimabi á 6 vikna fresti. Meðferð var haldið áfram þar til óásættanlegar eiturverkanir komu fram eða sjúkdómur ágerðist, í allt að tvö ár.

Aðalverkunarniðurstöður voru hlutlæg svörunartíðni (ORR) og lengd svörunar (DOR) metið samkvæmt BICR (blinded independent central radiologists) í samræmi við RECIST v 1.1. (response evaluation criteria in solid tumours). Verkunarþýði var skilgreint sem sjúklingar með mælanlegan sjúkdóm við upphaf samkvæmt BICR og með eftirfylgni í a.m.k. 24 vikur eða eftirfylgni var innan við 24 vikur og meðferðinni var hætt vegna aukaverkana eða sjúkdómsframgangs.

Alls voru 143 sjúklingar með dMMR/MSI-H legslímukrabbamein metnir með tilliti til verkunar í GARNET rannsókninni. Upphafspættir hjá þessum 143 sjúklingum voru: miðgildi aldurs var 65 ár (52% voru 65 ára eða eldri); 77% hvítir, 3,5% asískir, 2,8% svartir; og ECOG færniastaða 0 (39%) eða 1 (61%). Þegar greiningin var gerð var 21% sjúklinga með dMMR/MSI-H legslímukrabbamein með FIGO stig IV. Við inngöngu í rannsóknina (nýlegasta FIGO stig) var 67% sjúklinga með FIGO stig IV. Miðgildi fjölda fyrri meðferða var einn: 63% sjúklinga höfðu fengið eina meðferð áður og



37% höfðu fengið tvær eða fleiri meðferðir áður. Fjörtíu og níu sjúklingar (34%) höfðu eingöngu fengið undirbúningsmeðferð eða viðbótarmeðferð áður en þeir tóku þátt í rannsókninni.

Greining á ástandi dMMR/MSI-H æxlis var ákvörðuð með framskyggnum hætti samkvæmt staðbundnu prófi.

Staðbundnar greiningaraðferðir (IHC, PCR eða NGS) sem voru tiltækar á hverjum stað voru notaðar til greiningar á dMMR/MSI-H tjáningu í æxli. Algengust var notkun IHC þar sem sú greiningaraðferð var oftast aðgengileg.

Í töflu 6 eru upplýsingar um verkun hjá sjúklingunum 143. Miðgildi heildarmeðferðarlengdar var 34 (á bilinu 2 til 220), talið í vikum. Tuttugu og fjögur prósent einstaklinga sem fengu hvaða magn sem var af dostarlimabi fengu meðferð í >102 vikur (2 ár).

**Tafla 6: Verkunarniðurstöður í GARNET hjá sjúklingum með dMMR/MSI-H legslímukrabbamein**

Endapunktur	Niðurstöður (N = 143) <sup>a</sup>
<b>Hlutlæg svörunartíðni (ORR)</b>	
ORR n (%) (95% CI)	65 (45,5) (37,1; 54,0)
Algjör svörun, n (%)	23 (16,1)
Hlutasvörun, n (%)	42 (29,4)
<b>Lengd svörunar (DOR)<sup>b</sup></b>	
Miðgildi í mánuðum	Ekki náð
Sjúklingar með lengd svörunar ≥ 12 mánuði, n (%)	52 (80,0)
Sjúklingar með lengd svörunar ≥ 24 mánuði, n (%)	29 (44,6)
<b>Tíðni sjúkdómsstjórnunar (DCR)<sup>c</sup></b>	
DCR n (%) (95% CI)	86 (60,1) (51,6; 68,2)

CI: Öryggisbil

<sup>a</sup> Verkunarupplýsingar með miðgildi eftirfylgni 27,6 mánuði (lokadagsetning 1. nóvember 2021)

<sup>b</sup> Hjá sjúklingum með hlutasvörun eða algjöra svörun.

<sup>c</sup> Á við um sjúklinga með algjöra svörun, hlutasvörun og stöðugan sjúkdóm í a.m.k. 12 vikur.

### Verkun og PD-L1 staða

Klínísk verkun var skoðuð með IHC óháð PD-L1 CPS (combined positive score) í æxli. Eftiragreining var gerð á tengslum PD-L1 stöðu og verkunar hjá sjúklingum með tiltæk vefjasýni (N = 81) hjá könnunarþýði með tilliti til verkunar úr hópi A1 í GARNET rannsókninni þar sem lokadagsetning fyrir upplýsingar var 1. mars 2020. Hjá 23 sjúklingum með PD-L1 CPS <1% var ORR 30,4% (7/23, 95% CI 13,2; 52,9) og hjá 58 sjúklingum með PD-L1 CPS ≥1% var ORR 55,2% (32/58, 95% CI 41,5; 68,3).

### Aldraðir sjúklingar

Hjá sjúklingunum 108 sem tilheyrðu verkunarþýði og fengu dostarlimab í GARNET rannsókninni voru 50,0% eldri en 65 ára.

Samræmi var á niðurstöðum hjá öldruðum þar sem ORR samkvæmt BICR (95% CI) var 42,6% (29,2%; 56,8%) hjá sjúklingum ≥65 ára.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á dostarlimabi hjá öllum undirhópum barna við meðferð á öllum sjúkdómum sem falla undir illkynja æxlissjúkdóma fyrir utan sjúkdóma í blóðmyndandi líffærum og eitilvef (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf dostarlimabs voru metin við einlyfjameðferð og við gjöf ásamt carboplatini og paclitaxeli.

Dostarlimab einlyfjameðferð eða ásamt carboplatini og paclitaxeli var skilgreint með greiningu á lyfjahvörfum hjá 869 sjúklingum með mismunandi æxli þ.m.t. 546 sjúklingar með legslímukrabbamein. Við ráðlagðan meðferðarskammt fyrir einlyfjameðferð (fjórir 500 mg skammtar í bláæð á 3 vikna fresti, fylgt eftir með 1.000 mg á 6 vikna fresti) eða í ráðlögðum meðferðarskammti ásamt carboplatini og paclitaxeli (500 mg með gjöf í bláæð á 3 vikna fresti, alls 6 skammtar sem var fylgt eftir með 1.000 mg á 6 vikna fresti), kom u.þ.b. tvöföld uppsöfnun dostarlimabs fram ( $C_{min}$ ) sem er í samræmi við lokahelmingunartímann ( $t_{1/2}$ ). Útsetning fyrir dostarlimabi við einlyfjameðferð og/eða ásamt carboplatini og paclitaxeli var svipuð.

### Frásog

Dostarlimab er gefið í bláæð og því á mat á frásogi ekki við.

### Dreifing

Meðaldreifingarrúmmál dostarlimabs við jafnvægi er u.þ.b. 5,8 l (með CV% 14,9%).

### Umbrot

Dostarlimab er ónæmisglóbúlín G4 einstofna mótefni til lækninga sem gert er ráð fyrir að brotni niður í lítil peptíð, aminosýrur og lítil kolvetni fyrir tilstilli leysikorna (lysosome) í vökvafasa eða viðtakamiðlaðrar innfrymingar. Niðurbrotsefnin skiljast út um nýru eða nýtast sem næring fyrir líkamann án líffræðilegra áhrifa.

### Brotthvarf

Meðalúthreinsun er 0,007 l/klst. (CV% er 30,2%) við jafnvægi. Við jafnvægi er  $t_{1/2}$  23,2 dagar (CV% er 20,8%).

Áætluð úthreinsun dostarlimabs var 7,8% minni þegar dostarlimab var gefið ásamt carboplatini og paclitaxeli. Engin áhrif sem skipta máli voru á útsetningu fyrir dostarlimabi.

### Línulegt/ólínulegt samband

Útsetning (bæði hámarksþéttni [ $C_{max}$ ] og svæði undir þéttni-tímaferli [ $AUC_{0-\tau}$ ] og [ $AUC_{0-\infty}$ ]) var u.þ.b. í réttu hlutfalli við skammta.

### Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Samkvæmt tengslum útsetningar og öryggis er enginn klínískt marktækur munur á verkun og öryggi við tvöfalda útsetningu fyrir dostarlimabi. Fullum viðtakaumráðum var viðhaldið, samkvæmt mælingu á beinni PD-1 bindingu og greiningu á virkni á myndun interleukin 2 (IL-2), á öllu skammtabili ráðlagðs meðferðarskammts.

### Sérstakir hópar

Greining á lyfjahvörfum með sjúklingaupplýsingum bendir ekki til þess að aldur (á bilinu: 24 til 86 ár), kyn eða kynþáttur, uppruni eða æxlisgerð hafi klínískt þýðingarmikil áhrif á úthreinsun dostarlimabs.

### Skert nýrnastarfsemi

Skert nýrnastarfsemi var metin samkvæmt áætlaðri kreatínínúthreinsun [ $CL_{CR}$  ml/mín.] (eðlileg:  $CL_{CR} \geq 90$  ml/mín.,  $n = 305$ ; vægt skert:  $CL_{CR} = 60-89$  ml/mín.,  $n = 397$ ; meðalskert:  $CL_{CR} = 30-59$  ml/mín.,  $n = 164$ ; verulega skert:  $CL_{CR} = 15-29$  ml/mín.,  $n = 3$  og nýrnasjúkdómur á lokastigi:  $CL_{CR} < 15$  ml/mín.,  $n = 1$ ). Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á úthreinsun dostarlimabs voru metin með greiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Enginn klínískt mikilvægur munur var á úthreinsun dostarlimabs hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi og sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með veruleg skerta nýrnastarfsemi.

### Skert lifrarstarfsemi

Skert lifrarstarfsemi var metin samkvæmt viðmiðum NCI (National Cancer Institute) í Bandaríkjunum á starfstruflun í lifur eftir heildarbilirúbíni og ASAT (eðlilegt: heildarbilirúbín og ASAT  $\leq$  efri mörk eðlilegra gilda (ULN),  $n = 772$ ; vægt skert: heildarbilirúbín  $>$  ULN til 1,5 ULN eða ASAT  $>$  ULN,  $n = 92$ ; og meðalskert: heildarbilirúbín  $>$  1,5-3 ULN, hvaða ASAT sem er,  $n = 5$ ). Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á úthreinsun dostarlimabs voru metin með greiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Enginn klínískt mikilvægur munur var á úthreinsun dostarlimabs hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og eðlilega lifrarstarfsemi. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi og engar upplýsingar hjá sjúklingum með veruleg skerta lifrarstarfsemi.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta í allt að 3 mánuði hjá cynomolgus öpum. Engar rannsóknir voru gerðar til þess að meta hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif dostarlimabs eða eiturverkanir á erfðaefni. Dýraránnsóknir á eiturverkunum á æxlun og þroska hafa ekki verið gerðar með dostarlimabi. Í músa/rottu (murine) meðgöngulíkani var sýnt fram á að hömlun PD-L1 boða truflri þol fyrir fósturi og auki líkur á fósturmissi. Þessar niðurstöður benda til hugsanlegrar hættu á að gjöf dostarlimab á meðgöngu geti skaðað fóstur m.a. aukið tíðni fósturláta og andvana fæðinga.

Engin greinanleg áhrif á karl- og kvenæxlunarfæri sáust hjá öpum í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta sem stóðu í einn og þrjú mánuði; þó er ekki víst að þessar niðurstöður gefi alla hugsanlega klíniska hættu til kynna vegna vanþroska æxlunarfæra dýra í rannsóknunum. Þess vegna eru eiturverkanir á frjósemi enn ekki þekktar.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Trinatríumsítrat dihydýrat  
Sítrónusýrueinhýdrat  
L-arginin hýdróklóríð  
Natríumklóríð  
Polysorbat 80  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### 6.3 Geymsluþol

#### Órofið hettuglas

3 ár

#### Eftir þynningu

Ef lausnin er ekki notuð strax hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 24 klst. við 2°C - 8°C og 6 klst. við stofuhita (allt að 25°C) frá því að lausnin var útbúin/þynnt og þar til lyfjagjöf er lokið.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun eða þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

10 ml glært gler hettuglas tegund I úr bórsilíkati með gráum tappa úr teygjanlegu klóróbútýli sem er húðaður með flúorfjöllíðu, innsiglað með álloki og inniheldur 500 mg dostarlimab.

Í hverri öskju er eitt hettuglas.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

#### Undirbúningur/þynning

Stungulyf á að skoða með tilliti til agna og óeðlilegs litar fyrir gjöf. JEMPERLI er aðeins ópallýsandi litlaus eða gul lausn. Hettuglasinu á að farga ef sýnilegar agnir eru í lausninni.

JEMPERLI er samrýmanlegt innrennslispoka sem gerður er úr pólývínýlklóríði (PVC) með eða án tví(2-etylhexýl) þalati (DEHP), etýlenvínýlasetati, pólýetýleni (PE), pólýprópýleni (PP) eða pólýólefníblöndu (PP+PE) og sprautu sem gerð er úr PP.

Til að fá 500 mg skammt á að draga 10 ml af JEMPERLI úr hettuglasi og færa yfir í innrennslispoka sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf eða glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf. Endanlegur styrkleiki þynntu lausnarinnar á að vera á bilinu 2 mg/ml og 10 mg/ml. Þetta getur krafist þess að draga þarf magn af þynni úr innrennslispokanum áður en magni af JEMPERLI er bætt í innrennslispokann.

- Til dæmis ef útbúa á 500 mg skammt í 250 ml innrennslispoka með þynni í styrkleikanum 2 mg/ml, þarf að draga 10 ml af þynni úr 250 ml innrennslispokanum. Síðan eru 10 ml af JEMPERLI dregnir úr hettuglasinu og færðir yfir í innrennslispokann.

Til að fá 1.000 mg skammt á að draga 10 ml af JEMPERLI úr hvoru hettuglasi (alls 20 ml) og færa yfir í innrennslispoka sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf eða glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf. Endanlegur styrkleiki þynntu lausnarinnar á að vera á bilinu 2 mg/ml og 10 mg/ml. Þetta getur krafist þess að draga þarf magn af þynni úr innrennslispokanum áður en magni af JEMPERLI er bætt í innrennslispokann.

- Til dæmis ef útbúa á 1.000 mg skammt í 500 ml innrennslispoka með þynni í styrkleikanum 2 mg/ml, þarf að draga 20 ml af þynni úr 500 ml innrennslispokanum. Síðan eru 10 ml af JEMPERLI dregnir úr hvoru hettuglasi, samtals 20 ml, og færðir yfir í innrennslispokann.

Þynntu lausninni er blandað með því að hvolfa pokanum gætilega. Ekki á að hrista innrennslispokann. Fargið því sem eftir er í hettuglasinu.

### Geymsla

Geymið í upprunalegu öskjunni fram að undirbúningi til varnar gegn ljósi. Tilbúinn skammt má geyma annaðhvort:

- Við stofuhita við allt að 25°C í að hámarki 6 klst. frá þynningu og til loka innrennslis.
- Í kæli við 2°C til 8°C í að hámarki 24 klst. frá þynningu og til loka innrennslis. Eftir geymslu í kæli á að láta þynntu lausnina ná stofuhita fyrir gjöf.

### Lyfjagjöf

Heilbrigðisstarfsmaður á að gefa JEMPERLI með innrennslis í bláæð með innrennslisdælu á 30 mínútum. Slangan á að vera úr PVC, platínuhúðuðu sílíkoni eða PP; tengi gerð úr PVC eða pólýkarbónati og nálar úr ryðfríu stáli. Við gjöf JEMPERLI á að nota 0,2 eða 0,22 míkron pólýetersúlfón (PES) slöngusíu.

JEMPERLI má ekki gefa með hraðri inndælingu í bláæð.

Ekki má gefa önnur lyf samhliða með sömu innrennslisslöngu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1538/001

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. apríl 2021  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. febrúar 2023

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
  - Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu JEMPERLI (dostarlimab) í hverju aðildarríki verða markaðsleyfishafi og yfirvöld í viðkomandi landi að koma sér saman um innihald og framsetningu fræðsluáætlunarinnar.

Fræðsluáætluninni er ætlað að auka skilning sjúklinga á teiknum og einkennum hugsanlegra ónæmistengdra aukaverkana í tengslum við meðferð með dostarlimabi.

Markaðsleyfishafi á að tryggja í hverju aðildarríki fyrir sig þar sem JEMPERLI er markaðssett að öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem gert er ráð fyrir að ávísi JEMPERLI verði séð fyrir fræðsluefni fyrir sjúklinga.

- Sjúklingakort.

**Sjúklingakortið** á að innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Lýsing á meginteiknum og einkennum ónæmistengdra aukaverkana.
  - Mikilvægi þess að láta meðferðarlækninn/hjúkrunarfræðing tafarlaust vita ef einkenni koma fram eða versna og mikilvægi þess að sjúklingar reyni ekki að meðhöndla sig upp á eigin spýtur.
  - Mikilvægi þess að hafa sjúklingakortið alltaf meðferðis til þess að sýna í öllum læknisheimsóknum öðrum en hjá læknum sem ávísaði lyfinu (t.d. sýna á bráðamóttöku).
  - Samskiptaupplýsingar varðandi læknum sem ávísaði JEMPERLI og varnaðarupplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn hvenær sem er, m.a. í bráðatilvikum, þess efnis að sjúklingur noti JEMPERLI.
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Verkunnarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): til þess að lýsa betur verkun dostarlimabs ásamt carboplatini og paclitaxeli við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með dMMR/MSI-H (óvirkjun á misræmisviðgerðarkerfinu/mikill óstöðugleiki í tvíkirnaklasa) frumkomið langt gengið eða endurkomið legslímukrabbamein og þegar altæk meðferð kemur til greina, á markaðsleyfishafi að leggja fram lokaniðurstöður greiningar á heildarlifun á hluta 1 í RUBY– Leggja á fram lokaskýrslu rannsóknarinnar í:	30. júní 2029



**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

JEMPERLI 500 mg innrennslisþykkni, lausn  
dostarlimab

### 2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas með 10 ml af sæfðu þykkni inniheldur 500 mg dostarlimab.  
Hver ml af sæfðu þykkni inniheldur 50 mg dostarlimab.

### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: trinatríumsítrat dihydúrat, sítrónusýrueinhýdrat, L-arginín hýdróklóríð, natríumklóríð, polysorbat 80, vatn fyrir stungulyf.  
Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn  
1 hettuglas með 10 ml (500 mg)

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð.  
Eingöngu einnota.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP  
Lesið fylgiseðilinn fyrir geymsluþol eftir blöndun lyfsins.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

GlaxoSmithKline (Írland) Limited  
Dublin 24  
Írland

**12. MARKADSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1538/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

JEMPERLI 500 mg sæft þykkni  
dostarlimab  
i.v.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

10 ml (500 mg)

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### JEMPERLI 500 mg innrennslisþykkni, lausn dostarlimab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn lætur þig fá sjúklingakort. Mundu að hafa sjúklingakortið meðferðis meðan á meðferð með JEMPERLI stendur.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um JEMPERLI og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota JEMPERLI
3. Hvernig nota á JEMPERLI
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á JEMPERLI
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um JEMPERLI og við hverju það er notað

JEMPERLI inniheldur virka efnið dostarlimab, sem er *einstofna mótefni*, tegund próteins sem er ætlað að þekkja og tengjast sérstöku markefni í líkamanum.

JEMPERLI stuðlar að því að ónæmiskerfið ráðist á krabbameinið.

JEMPERLI er notað hjá fullorðnum til meðferðar á tegund krabbameins sem kallast *legslímukrabbamein* (krabbamein í himnunni sem þekur legið). Það er gefið þegar krabbameinið hefur breiðst út eða ekki er hægt að fjarlægja það með skurðagerð og hefur ágerst við fyrri meðferð eða eftir að henni lauk.

JEMPERLI er hugsanlega gefið ásamt öðrum krabbameinslyfjum. Mikilvægt er að þú lesir einnig fylgiseðla fyrir krabbameinslyfin sem þú gætir fengið. Ef þú hefur einhverjar spurningar varðandi þau lyf skaltu leita til læknisins.

#### 2. Áður en byrjað er að nota JEMPERLI

##### Ekki má nota JEMPERLI

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir dostarlimabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú færð JEMPERLI ef þú ert með:

- vandamál tengd ónæmiskerfi
- lungna- eða öndunarvandamál
- lifrar- eða nýrnvandamál

- alvarleg útbrot
- önnur heilbrigðisvandamál.

### Einkenni sem þú þarft að vera vakandi fyrir

JEMPERLI getur haft alvarlegar aukaverkanir sem geta stundum verið lífshættulegar og leitt til dauða. Þessar aukaverkanir geta komið fram hvenær sem er á meðferðinni eða jafnvel eftir að henni er lokið. Hægt er að fá fleiri en eina aukaverkun samtímis.

Þú þarft að þekkja hugsanleg einkenni þannig að læknirinn geti meðhöndlað þig vegna aukaverkananna ef nauðsyn krefur.

➔ **Lesið upplýsingarnar** undir „Einkenni alvarlegra aukaverkana“ í kafla 4. Leitaðu til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þú ert með spurningar eða hefur áhyggjur.

### Börn og unglingar

JEMPERLI á ekki að nota hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

### Notkun annarra lyfja samhliða JEMPERLI

**Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn** vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nokkur lyf geta truflað áhrif JEMPERLI:

- lyf sem veikja ónæmiskerfið — t.d. *barksterar* eins og prednisón.

➔ **Láttu lækninn vita** ef þú notar þannig lyf.

Þegar þú ert í meðferð með JEMPERLI gæti læknirinn engu að síður gefið þér barkstera til að draga úr aukaverkunum sem þú getur verið með.

### Meðganga

- **Þú mátt ekki fá JEMPERLI á meðgöngu** nema læknirinn hafi sérstaklega ráðlagt það.
- Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.
- JEMPERLI getur haft skaðleg eða banvæn áhrif á fóstur.
- Konur sem geta orðið þungar eiga að nota örugga **getnaðarvörn** meðan á meðferð með JEMPERLI stendur og í minnst 4 mánuði eftir síðasta skammt.

### Brjóstgjöf

- Ef þú ert með barn á brjósti skaltu **leita ráða hjá læknum** áður en lyfið er gefið.
- **Þú mátt ekki vera með barn á brjósti** meðan á meðferð með JEMPERLI stendur og ekki í 4 mánuði eftir síðasta skammt JEMPERLI.
- Ekki er þekkt hvort virka efnið í JEMPERLI berist í brjóstamjólk.

### Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að JEMPERLI hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef þú ert með aukaverkanir sem hafa áhrif á einbeitingu og viðbragðsflýti skaltu gæta varúðar við akstur og notkun véla.

### JEMPERLI inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Áður en þér er gefið JEMPERLI er það blandað með lausn sem getur innihaldið natríum. Talaðu við lækninn ef þú ert á saltsnauðu mataræði.

## 3. Hvernig nota á JEMPERLI

JEMPERLI verður gefið á sjúkrahúsi eða læknastofu undir eftirliti læknis með reynslu af krabbameinsmeðferð.



Þegar JEMPERLI er gefið eitt sér er ráðlagður skammtur af JEMPERLI 500 mg á 3 vikna fresti í 4 lotum, síðan 1.000 mg á 6 vikna fresti fyrir alla síðari skammta.

Þegar JEMPERLI er gefið ásamt carboplatini og paclitaxeli er ráðlagður skammtur af JEMPERLI 500 mg á 3 vikna fresti, 6 skammtar sem er fylgt eftir með 1.000 mg á 6 vikna fresti fyrir alla síðari skammta.

Læknirinn gefur þér JEMPERLI sem dreypi í bláæð (innrennsli í bláæð) á u.þ.b. 30 mínútum.

Læknirinn ákveður fjölda meðferða sem þú þarft.

### Ef þú missir af komu til læknis til að fá JEMPERLI

➔ **Hafðu tafarlaust samband við lækninn eða sjúkrahúsið** til þess að fá nýjan tíma

**Mjög mikilvægt er** að missa ekki úr skammt af lyfinu.

### Ef hætt er að nota JEMPERLI

Ef meðferðinni er hætt getur verkun lyfsins horfið. Þú skalt ekki hætta meðferð með JEMPERLI nema ræða það við lækninn.

### Sjúklingakort

Mikilvægar upplýsingar í fylgiseðlinum eru einnig í sjúklingakortinu sem læknirinn lét þig fá.

Mikilvægt er að geyma sjúklingakortið og sýna það nánasta fjölskyldumeðlim eða umönnunaraðila.

Leitaðu til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um um notkun lyfsins.

## 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Nokkrar aukaverkananna geta verið alvarlegar og þú þarft að þekkja hvaða einkennum þú átt að vera vakandi fyrir.

### Einkenni alvarlegra aukaverkana

JEMPERLI getur valdið alvarlegum aukaverkunum. Ef þú færð einhver einkenni **verður þú að segja lækninum eða hjúkrunarfræðingi það eins fljótt og hægt er**. Hugsanlega gefur læknirinn þér önnur lyf til að koma í veg fyrir alvarlegri fylgikvilla og draga úr einkennum. Læknirinn getur ákveðið að láta þig sleppa skammti af JEMPERLI eða hætta meðferðinni alveg.

Sjúkdómur	Hugsanleg einkenni
Bólga í lungum ( <i>millivefslungnabólga</i> )	<ul style="list-style-type: none"><li>• mæði</li><li>• brjóstverkur</li><li>• nýtilkominn eða versnandi hósti</li></ul>
Bólga í þörmum ( <i>ristilbólga, garnarbólga, æðabólga í meltingarvegi</i> )	<ul style="list-style-type: none"><li>• niðurgangur eða hægðalosun oftast en venjulega</li><li>• svartar, tjöru- og límkenndar hægðir; blóð eða slím í hægðum</li><li>• verulegur kviðverkur eða eymsli</li><li>• ógleði, uppköst</li></ul>
Bólga í vélinda og maga ( <i>vélindabólga, magabólga</i> )	<ul style="list-style-type: none"><li>• kyngingarerfiðleikar</li><li>• minnkuð matarlyst</li><li>• brjóstsviði</li><li>• verkur í brjósti eða efri hluta kviðar</li><li>• ógleði, uppköst</li></ul>

<b>Sjúkdómur</b>	<b>Hugsanleg einkenni</b>
Bólga í lifur ( <i>lifrarbólga</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ógleði, uppköst</li> <li>• lystarleysi</li> <li>• verkur hægra megin í kvið (maga)</li> <li>• gul húð eða augnhvíta</li> <li>• dökkt þvag</li> <li>• blæðing eða mar kemur fram af litlu tilefni</li> </ul>
Bólga í hormónakirtlum ( <i>einkum skjaldkirtli, heiladingli, nýrnahettum, brisi</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hraður hjartsláttur</li> <li>• þyngdartap eða þyngdaraukning</li> <li>• aukin svitamyndun</li> <li>• hárlas</li> <li>• kuldatilfinning</li> <li>• hægðatregða</li> <li>• kviðverkur</li> <li>• dýpri rödd</li> <li>• vöðvaverkir</li> <li>• sundl eða yfirið</li> <li>• höfuðverkur sem er viðvarandi eða óvenjulegur höfuðverkur</li> </ul>
Sykursýki af tegund 1, þ.m.t. ketónblóðsýring vegna sykursýki (sýra í blóði sem myndast vegna sykursýki)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• finnur fyrir meiri svengd eða þorsta en vant er</li> <li>• aukin þvaglátsþörf, einkum á nóttunni</li> <li>• þyngdartap</li> <li>• ógleði, uppköst</li> <li>• magaverkur</li> <li>• þreyta</li> <li>• óvenjuleg syfja</li> <li>• erfiðleikar við að hugsa skýrt</li> <li>• sætur andardráttur eða með ávaxtakeim</li> <li>• djúpur og hraður andardráttur</li> </ul>
Bólga í nýrum ( <i>nýrnabólga</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• breytingar á magni eða lit þvags</li> <li>• þroti á ökkulum</li> <li>• lystarleysi</li> <li>• blóð í þvagi</li> </ul>
Bólga í húð	<ul style="list-style-type: none"> <li>• útbrot, kláði, þurr húð, flögnun og sár á húð</li> <li>• sár í munni, nefi, hálsi eða kynfærasvæði</li> </ul>
Bólga í hjartavöðva (hjartavöðvabólga)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• öndunarerfiðleikar</li> <li>• sundl eða yfirið</li> <li>• hiti</li> <li>• brjóstverkur eða þyngsli fyrir brjósti</li> <li>• flensulík einkenni</li> </ul>
Bólga í heila eða taugakerfi ( <i>vöðvaslensheilkenni/vöðvaslensfár, Guillain-Barré heilkenni, heilabólga</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stífleiki í hálsi</li> <li>• höfuðverkur</li> <li>• hiti, kuldaþrollur</li> <li>• uppköst</li> <li>• ljósnæmi í augum</li> <li>• slakir augnvöðvar, sigin augnlok</li> <li>• þurrkur í augum og þokusýn</li> <li>• kyngingarerfiðleikar, munnþurrkur</li> <li>• talerfiðleikar</li> <li>• ringlun og syfja</li> <li>• svimi</li> <li>• stingir eða náladofi í höndum og fótum</li> <li>• vöðvaverkir</li> <li>• erfiðleikar við gang eða við að lyfta hlutum</li> </ul>

Sjúkdómur	Hugsanleg einkenni
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• óeðlilegur hjartsláttur eða hjartsláttartíðni eða blóðþrýstingur</li> </ul>
Bólga í mænu ( <i>mænubólga</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• verkur</li> <li>• dofi</li> <li>• fiðringur eða slappleiki í hand- og fótleggjum</li> <li>• þvagblöðru- eða hægðavandamál þ.m.t. aukin þvaglátsþörf, þvagleki, vandamál við þvaglát og hægðatregða</li> </ul>
Bólga í augum	<ul style="list-style-type: none"> <li>• breytingar á sjón</li> </ul>
Bólga í öðrum líffærum	<ul style="list-style-type: none"> <li>• verulegir eða viðvarandi vöðva- eða liðverkir</li> <li>• verulegur vöðvaslappleiki</li> <li>• þroti eða kaldar hendur og fætur</li> <li>• þreyta</li> </ul>

### Innrennslistengd viðbrögð

Sumir geta fengið ofnæmislík viðbrögð við innrennsli. Þau koma yfirleitt fram innan örfárra mínútna eða klukkustunda en geta komið fram allt að 24 klst. eftir meðferð.

Einkennin eru m.a.:

- mæði eða mäsandi öndun
- kláði eða útbrot
- húðroði
- sundl
- kuldahrollur eða skjálfti
- hiti
- blóðþrýstingsfall (yfirliðstilfinning).

**Höfnun ígrædds líffæris og aðrir fylgikvillar þ.m.t. hýsilsótt hjá þeim sem hafa fengið beinmergsígræðslu (stofnfrumuígræðslu) þegar gjafafurur eru notaðar (ósamgena).** Þessir fylgikvillar geta verið alvarlegir og leitt til dauða. Þeir geta komið fram ef þú hefur fengið ígræðslu annaðhvort fyrir eða eftir meðferð með JEMPERLI. Heilbrigðisstarfsmaðurinn fylgist með þér með tilliti til þessara fylgikvilla.

➔ **Leitaðu lækniástoðar tafarlaust** ef þú heldur að þú gætir hafa fengið þessi viðbrögð.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum eftir JEMPERLI eitt og sér.

**Mjög algengar aukaverkanir** - (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi);
- minnkuð skjaldkirtilsvirkni
- niðurgangur, ógleði, uppköst
- rauð húð eða útbrot, blöðrur á húð eða slímhúð, húðkláði
- liðverkir
- hár hiti, hiti
- aukin gildi ensíma í blóði.

➔ **Skoðaðu töfluna** hér fyrir ofan með tilliti til einkenna hugsanlegra alvarlegra aukaverkana.

**Algengar aukaverkanir** - (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- ofvirkur skjaldkirtill
- minnkuð seyting nýrnabarkarhormóna (nýrnahettubarkarskerðing)
- lungnabólga
- bólga í himnunni sem þekur þarmana (ristil)
- brisbólga
- magabólga

- lifrabólga
- vöðvaverkir
- kuldahrollur
- innrennslisviðbrögð
- ofnæmisviðbrögð vegna innrennslisins.

➔ **Skoðaðu töfluna** hér fyrir ofan með tilliti til einkenna hugsanlegra alvarlegra aukaverkana.

**Sjaldgæfar aukaverkanir** - (geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 100** einstaklingum):

- Heilabólga
- Eyðing rauðra blóðkorna (sjálfsöfnæmis rauðalosblóðleysi)
- bólga í heiladingli, undir heilanum
- bólga í skjaldkirtli
- sykursýki tegund I eða fylgikvillar sykursýki (ketónblóðsýring vegna sykursýki)
- ástand sem einkennist af vöðvamáttleysi og skyndilegri vöðvaþreytu (*vöðvaslensfár*);
- bólga í liðum
- bólga í auga — lithimnu (litaða hluta augans) og brárkleggi (svæðið umhverfis lithimnu)
- bólga í nýrum.

➔ **Skoðaðu töfluna** hér fyrir ofan með tilliti til einkenna hugsanlegra alvarlegra aukaverkana.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum eftir JEMPERLI þegar það er gefið ásamt carboplatini og paclitaxeli.

**Mjög algengar aukaverkanir** - (geta komið fyrir hjá **fleiri en 1 af hverjum 10** einstaklingum):

- vanvirkur skjaldkirtill
- húðútbrot
- þurr húð
- hár hiti; hiti
- aukin gildi lifrarensíma í blóði.

➔ **Skoðaðu töfluna** hér fyrir ofan með tilliti til einkenna hugsanlegra alvarlegra aukaverkana.

**Algengar aukaverkanir** - (geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10** einstaklingum):

- ofvirkur skjaldkirtill
- minnkuð seyting nýrnabarkarhormóna (nýrnahettubarkarskerðing)
- lungnabólga
- bólga í himnunni sem þekur þarmana (ristil).

➔ **Skoðaðu töfluna** hér fyrir ofan með tilliti til einkenna hugsanlegra alvarlegra aukaverkana.

**Sjaldgæfar aukaverkanir** - (geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 100** einstaklingum):

- bólga í skjaldkirtli
- sykursýki af tegund I
- ástand sem einkennist af vöðvamáttleysi og skyndilegri vöðvaþreytu (*vöðvaslensheilkenni*)
- bólga í hjartavöðva
- brisbólga
- magabólga
- bólga í blóðæðum í vélinda, maga eða þörmum
- bólga í augum
- bólga í liðum
- bólga í vöðvum
- bólga í öllum líkamanum.

➔ **Skoðaðu töfluna** hér fyrir ofan með tilliti til einkenna hugsanlegra alvarlegra aukaverkana.

➔ **Hafðu samband við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn eins fljótt og hægt er** ef eitthvert þessara einkenna kemur fram.

## Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á JEMPERLI

JEMPERLI er gefið á sjúkrahúsi eða læknastofu og heilbrigðisstarfsmenn eru ábyrgir fyrir geymslu þess.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og miðanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ef lyfið er ekki notað strax má geyma tilbúnu innrennslislausnina í allt að 24 klst. við 2°C til 8°C eða 6 klst. við stofuhita (allt að 25°C) frá því að lausnin var útbúin/þynnt og þar til lyfjagjöf er lokið.

Notið ekki ef lausnin inniheldur agnir.

Ekki á að geyma ónotað lyf til að nota síðar. Ónotuðu lyfi eða lyfjaleifum á að farga í samræmi við gildandi reglur. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### JEMPERLI inniheldur

- Virka innihaldsefnið er dostarlimab.
- Hvert 10 ml hettuglas með innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni) inniheldur 500 mg dostarlimab.
- Hver ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 50 mg dostarlimab.
- Önnur innihaldsefni eru trinatríumsítrat dihýdrat, sítrónusýrueinhýdrat, L-arginin hýdróklóríð, natríumklóríð, polysorbat 80 og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2).

### Lýsing á útliti JEMPERLI og pakkningastærðir

JEMPERLI er tær eða aðeins ópallýsandi litlaus eða gul lausn, í eðli sínu án sýnilegra agna.

Það er í öskju með einu hettuglasi.

### Markaðsleyfishafi

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

**Framleiðandi**

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 370 80000334

**България**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Тел.: + 359 80018205

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel.: + 36 80088309

**Danmark**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Ireland) 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 (Ireland) 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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

**România**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: +385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 371 80205045

Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

**Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:**

Undirbúningur/þynning, geymsla og lyfjagjöf innrennslislausnarinnar:

- Stungulyf á að skoða með tilliti til agna og óeðlilegs litar fyrir gjöf. JEMPERLI er aðeins ópallýsandi litlaus eða gul lausn. Hettuglasinu á að farga ef sýnilegar agnir eru í lausninni.
- JEMPERLI er samrýmanlegt innrennslispoka sem gerður er úr pólývínýlklóríði (PVC) með eða án tví(2-etylhexýl) þalati (DEHP), etýlenvínýlasetati, pólýetýleni (PE), pólýprópýleni (PP) eða pólýólefinblöndu (PP+PE) og sprautu sem gerð er úr PP.
- Til að fá 500 mg skammt á að draga 10 ml af JEMPERLI úr hettuglasi og færa yfir í innrennslispoka sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf eða glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf. Endanlegur styrkleiki þynntu lausnarinnar á að vera á bilinu 2 mg/ml og 10 mg/ml. Þetta getur krafist þess að draga þarf magn af þynni úr innrennslispokanum áður en magni af JEMPERLI er bætt í innrennslispokann.
  - Til dæmis ef útbúa á 500 mg skammt í 250 ml innrennslispoka með þynni í styrkleikanum 2 mg/ml, þarf að draga 10 ml af þynni úr 250 ml innrennslispokanum. Síðan eru 10 ml af JEMPERLI dregnir úr hettuglasinu og færðir yfir í innrennslispokann.
- Til að fá 1.000 mg skammt á að draga 10 ml af JEMPERLI úr hvoru hettuglasi (alls 20 ml) og færa yfir í innrennslispoka sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf eða glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf. Endanlegur styrkleiki þynntu lausnarinnar á að vera á bilinu 2 mg/ml og 10 mg/ml. Þetta getur krafist þess að draga þarf magn af þynni úr innrennslispokanum áður en magni af JEMPERLI er bætt í innrennslispokann.

- Til dæmis ef útbúa á 1.000 mg skammt í 500 ml innrennslispoka með þynni í styrkleikanum 2 mg/ml, þarf að draga 20 ml af þynni úr 500 ml innrennslispokanum. Síðan eru 10 ml af JEMPERLI dregnir úr hvoru hettuglasi, samtals 20 ml, og færðir yfir í innrennslispoka.
- Þynntu lausninni er blandað með því að hvolfa pokanum gætilega. Ekki á að hrista innrennslispokann. Fargið því sem eftir er í hettuglasinu.
- Geymið í upprunalegu öskjunni fram að undirbúningi til varnar gegn ljósi. Tilbúinn skammt má geyma annaðhvort:
  - Við stofuhita við allt að 25°C í að hámarki 6 klst. frá þynningu og til loka innrennslis.
  - Í kæli við 2°C - 8°C í að hámarki 24 klst. frá þynningu og til loka innrennslis. Eftir geymslu í kæli á að láta þynntu lausnina ná stofuhita fyrir gjöf.
- Heilbrigðisstarfsmaður á að gefa JEMPERLI með innrennsli í bláæð með innrennslisdælu á 30 mínútum.
- Slangan á að vera úr PVC, platínuhúðuðu sílíkoni eða PP; tengi gerð úr PVC eða pólýkarbónati og nálar úr ryðfríu stáli.
- Við gjöf JEMPERLI á að nota 0,2 eða 0,22 míkron pólýetersúlfón (PES) slöngusíu.
- JEMPERLI má ekki gefa með hraðri inndælingu í bláæð.
- Ekki má gefa önnur lyf samhliða með sömu innrennslisslöngu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.



**VIÐAUKI IV**  
**NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM ÓSK UM EINS ÁRS MARKAÐSVERND**

## **Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:**

- **Eins árs markaðsvernd**

CHMP fór yfir gögnin sem markaðsleyfishafinn lagði fram og tók tillit til ákvæða í grein 14(11) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 og telur að nýja ábendingin feli í sér verulegan klínískan ávinning umfram fyrirbyggjandi meðferðarúræði eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni.