

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

JEMPERLI 500 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens 10 ml flakons koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 500 mg dostarlimaba (*dostarlimabum*).

Viens ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 50 mg dostarlimaba.

Dostarlimabs ir humanizēta imūnglobulīna G4 (IgG4) tipa monoklonāla antivielas (mAv) pret programmētās šūnu nāves proteīnu-1 (PD-1), kas ar rekombinantās DNS tehnoloģiju iegūta Ķīnas kāmju olnīcu (*Chinese hamster ovary; CHO*) šūnās.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

2 mg polisorbāta 80 katrā devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs līdz mazliet opalescējošs, bezkrāsains līdz dzeltens šķīdums, kas praktiski nesatur redzamas daļiņas.

Koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai pH ir aptuveni 6,0, un tā osmolalitāte ir aptuveni 300 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

JEMPERLI kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu ir paredzēts pirmās izvēles terapijai pieaugušām pacientēm ar primāru progresējošu vai recidivējošu endometrija vēzi (EV), kuras ir kandidātes sistēmiskai terapijai.

JEMPERLI monoterapijā ir paredzēts recidivējoša vai progresējoša EV ar neatbilstības reparācijas deficītu (*mismatch repair deficient, dMMR*) /augstu mikrosatelītu nestabilitāti (*microsatellite instability-high, MSI-H*), kas progresējis iepriekšējās platīnu saturošas terapijas laikā vai pēc tās, ārstēšanai pieaugušām pacientēm.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem speciālistiem, kuriem ir pieredze vēža ārstēšanā.

Audzēja *dMMR/MSI-H* statuss jānosaka, izmantojot validētu testēšanas metodi, piemēram, *IHC*, *PCR* vai *NGS** (informāciju par pētījumos izmantotajiem testiem skatīt 5.1. apakšpunktā).

**IHC*=imūnhistoķīmija (*immunohistochemistry*); *PCR*=polimerāzes ķēdes reakcija (*polymerase chain reaction*); *NGS*=nākamās paaudzes sekvencēšana (*next-generation sequencing*).

Devas

JEMPERLI kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu

Ja JEMPERLI tiek lietots kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu, skatīt arī pilnu informāciju par kombinācijā izmantoto zāļu parakstīšanu (skatīt arī 5.1. apakšpunktu).

Dostarlīmaba ieteicamā deva ir 500 mg ik pēc 3 nedēļām kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu ik pēc 3 nedēļām 6 ciklus, bet turpmāk visos ciklos dostarlīmaba 1000 mg devu lieto monoterapijā ik pēc 6 nedēļām.

Dozēšanas shēma kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu ir norādīta 1. tabulā.

1. tabula. JEMPERLI dozēšanas shēma, lietojot kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu

	500 mg ik pēc 3 nedēļām kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu ^a (1 cikls = 3 nedēļas)						1000 mg ik pēc 6 nedēļām monoterapijā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 3 gadus (1 cikls = 6 nedēļas)			
Cikls	1. cikls	2. cikls	3. cikls	4. cikls	5. cikls	6. cikls	7. cikls	8. cikls	9. cikls	Turpināt dozēšanu 1x6 ned.
Nedēļa	1.	4.	7.	10.	13.	16.	19.	25.	31.	

3 nedēļas starp 6. un 7. ciklu

^a Dostarlīmabs jāievada pirms karboplatīna un paklitaksela tajā pašā dienā.

Dostarlīmaba lietošana jāturpina saskaņā ar ieteikto shēmu līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei, vai līdz 3 gadiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

JEMPERLI monoterapija

Ieteicamā deva monoterapijā ir 4 cikli pa 500 mg dostarlīmaba ik pēc 3 nedēļām, pēc tam visos turpmākajos ciklos 1000 mg ik pēc 6 nedēļām.

Dozēšanas shēma, lietojot monoterapijā, ir norādīta 2. tabulā.

2. tabula. JEMPERLI dozēšanas shēma, lietojot monoterapijā

	500 mg ik pēc 3 nedēļām (1 cikls = 3 nedēļas)				1000 mg ik pēc 6 nedēļām līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei (1 cikls = 6 nedēļas)			
Cikls	1. cikls	2. cikls	3. cikls	4. cikls	5. cikls	6. cikls	7. cikls	Turpināt lietošanu ik pēc 6 nedēļām
Nedēļa	1.	4.	7.	10.	13.	19.	25.	

3 nedēļas starp 4. un 5. ciklu

Dostarlīmaba lietošana saskaņā ar ieteicamo shēmu jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas pielāgošana

Devas samazināšana nav ieteicama. Ņemot vērā zāļu drošumu un panesamību konkrētai pacientei, var būt jāatliek devas ievadīšana vai pilnīgi jāpārtrauc šo zāļu lietošana. Ieteikumi par devas pielāgošanu nevēlamo blakusparādību novēršanai sniegti 3. tabulā.

Sīkāki norādījumi par nevēlamo blakusparādību, kas saistītas ar imūnsistēmu, un reakciju, kas saistītas ar infūziju, ārstēšanu ir sniegti 4.4. apakšpunktā.

3. tabula. Ieteicamā JEMPERLI devas pielāgošana		
Ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības	Smaguma pakāpe ^a	Devas pielāgošana
Kolīts	2. vai 3.	Pārtraukt zāļu lietošanu. Atsākt zāļu lietošanu, kad toksicitāte ir samazinājusies un atbilst 0. vai 1. pakāpei
	4.	Pilnīgi pārtraukt šo zāļu lietošanu
Hepatīts	2. pakāpe, AsAT ^b vai AlAT ^c > 3 un līdz 5 × NAR ^d vai kopējais bilirubīns > 1,5 un līdz 3 × NAR	Pārtraukt zāļu lietošanu. Atsākt zāļu lietošanu, kad toksicitāte ir samazinājusies un atbilst 0. vai 1. pakāpei
	≥ 3. pakāpe, AsAT vai AlAT > 5 × NAR vai kopējais bilirubīns > 3 × NAR	Pilnīgi pārtraukt šo zāļu lietošanu (skatīt izņēmumu turpmāk) ^e
1. tipa cukura diabēts (T1DM)	3. vai 4. (hiperglikēmija)	Pārtraukt zāļu lietošanu. Atsākt zāļu lietošanu atbilstoši ārstētām pacientēm klīniski un metaboliski stabilā stāvoklī
Hipofizīts vai virsnieru mazspēja	2., 3. vai 4.	Pārtraukt zāļu lietošanu. Atsākt zāļu lietošanu, kad toksicitāte ir samazinājusies un atbilst 0. vai 1. pakāpei. Ja, lietojot atbilstošu hormonterapiju, rodas recidīvs vai stāvokļa pasliktināšanās, pilnīgi pārtraukt šo zāļu lietošanu
Hipotireoze vai hipertireoze	3. vai 4.	Pārtraukt zāļu lietošanu. Atsākt zāļu lietošanu, kad toksicitāte ir samazinājusies un atbilst 0. vai 1. pakāpei

3. tabula. Ieteicamā JEMPERLI devas pielāgošana		
Ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības	Smaguma pakāpe ^a	Devas pielāgošana
Pneimonīts	2.	Pārtraukt zāļu lietošanu. Atsākt zāļu lietošanu, kad toksicitāte ir samazinājusies un atbilst 0. vai 1. pakāpei. Ja atkārtoti rodas 2. pakāpes blakusparādība, pilnīgi pārtraukt šo zāļu lietošanu
	3. vai 4.	Pilnīgi pārtraukt šo zāļu lietošanu
Nefrīts	2.	Pārtraukt zāļu lietošanu. Atsākt zāļu lietošanu, kad toksicitāte ir samazinājusies un atbilst 0. vai 1. pakāpei
	3. vai 4.	Pilnīgi pārtraukt šo zāļu lietošanu
Eksfoliatīvi dermatoloģiski stāvokļi (piemēram, SJS ^f , TEN ^g , DRESS ^h)	Aizdomas	Pārtraukt zāļu lietošanu jebkuras pakāpes gadījumā. Atsākt zāļu lietošanu, ja diagnoze nav apstiprinājusies vai toksicitāte ir samazinājusies un atbilst 0. vai 1. pakāpei
	Apstiprināts	Pilnīgi pārtraukt šo zāļu lietošanu
Miokardīts	2., 3. vai 4.	Pilnīgi pārtraukt šo zāļu lietošanu
Smaga neiroloģiska toksicitāte (miastēniskais sindroms/ <i>myasthenia gravis</i> , Gijēna-Barē sindroms, encefalīts, transversais mielīts)	2., 3. vai 4.	Pilnīgi pārtraukt šo zāļu lietošanu
Citas ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības (tai skaitā, bet ne tikai miozīts, sarkoidoze, autoimūna hemolītiska anēmija, pankreatīts, iridociklīts, uveīts, diabētiska ketoacidoze, artralģija, transplantēta norobežota orgāna atgrūšana, transplantāta reakcija pret saimnieku)	3.	Pārtraukt zāļu lietošanu. Atsākt zāļu lietošanu, kad toksicitāte ir samazinājusies un atbilst 0. vai 1. pakāpei
	4.	Pilnīgi pārtraukt šo zāļu lietošanu
Ar imūnsistēmu saistīto nevēlamo blakusparādību atkārtošanās pēc to samazināšanās līdz ≤ 1. pakāpei (izņemot pneimonītu, skatīt iepriekš)	3. vai 4.	Pilnīgi pārtraukt šo zāļu lietošanu

3. tabula. Ieteicamā JEMPERLI devas pielāgošana		
Citas nevēlamās blakusparādības	Smaguma pakāpe ^a	Devas pielāgošana
Ar infūziju saistītas reakcijas	2.	Pārtraukt zāļu lietošanu. Ja reakcijas izzūd 1 stundas laikā pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas, to lietošanu var atsākt, sākotnējo infūzijas ātrumu samazinot par 50 %, vai atsākt, kad simptomi izzūd, lietojot premedikāciju. Ja, lietojot atbilstošu premedikāciju, atkārtoti rodas 2. pakāpei atbilstošs traucējums, pilnīgi pārtraukt šo zāļu lietošanu
	3. vai 4.	Pilnīgi pārtraukt šo zāļu lietošanu

^a Toksicitātes pakāpe noteikta atbilstoši Nacionālā vēža institūta vispārējo blakusparādību terminoloģijas kritēriju (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI CTCAE*) 5.0. versijai.

^b AsAT = aspartāta aminotransferāze.

^c AlAT = alanīna aminotransferāze.

^d NAR = normas augšējā robeža.

^e Ja pacientēm ar metastāzēm aknās, kuras sāk terapiju ar 2. pakāpei atbilstošu ASAT vai ALAT līmeņa paaugstinājumu, ASAT vai ALAT līmenis salīdzinājumā ar pētījuma sākumu paaugstinās par $\geq 50\%$ un tāds saglabājas vismaz 1 nedēļu, ārstēšana ir pilnīgi jāpārtrauc.

^f SJS = Stīvensa-Džonsona sindroms (*Stevens-Johnson syndrome*).

^g TEN = toksiska epidermas nekrolīze.

^h DRESS = zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*).

Pacienta kartīte

Visiem JEMPERLI parakstītājiem jāinformē pacientes par pacienta kartīti, paskaidrojot, kā jārikojas, ja viņām rodas kāds ar imūnsistēmu saistītu nevēlamo blakusparādību simptoms. Ārsts katrai pacientei izsniegs pacienta kartīti.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

65 gadus vecām un vecākām pacientēm devas pielāgošana nav ieteicama.

Klīniskie dati par dostarlimaba lietošanu 75 gadus vecām vai vecākām pacientēm ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientēm ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama. Dati par pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai ar nieru slimību terminālā stadijā, kurām veic dialīzi, ir ierobežoti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientēm ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama. Dati par pacientēm ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti un nav datu par pacientēm ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

JEMPERLI drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Ārpus reģistrētajām indikācijām JEMPERLI kombinācijā ar niraparibu ir pētīts bērniem vecumā no 5 līdz 18 gadiem ar recidivējošiem vai rezistentiem norobežotiem audzējiem, tai skaitā osteosarkomu un neiroblastomu; tomēr pētījuma dati bija ierobežoti un pētījuma rezultāti neļāva izdarīt secinājumu, ka šādas lietošanas ieguvumi attaisno risku. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Lietošanas veids

JEMPERLI ir paredzēts tikai intravenozām infūzijām. JEMPERLI jāievada 30 minūšu laikā intravenozas infūzijas veidā, izmantojot intravenozu infūziju sūkni.

JEMPERLI nedrīkst ievadīt vienmomenta intravenozas vai *bolus* injekcijas veidā.

Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības

Pacientēm, kuras tiek ārstētas ar programmētas šūnu nāves proteīna-1/programmētas nāves-liganda 1 (PD-1/PD-L1) ceļu bloķējošām antivielām, tai skaitā ar dostarlimabu, var rasties ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības, kas var būt smagas vai letālas. Lai gan ar imūnsistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības parasti rodas PD-1/PD-L1 bloķējošo antivielu lietošanas laikā, simptomi var izpausties arī pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas. Ar imūnsistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības var rasties jebkurā orgānā vai audos un vienlaicīgi var skart vairāk nekā vienu orgānu sistēmu. Nozīmīgas ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības, kas minētas šajā apakšpunktā, nav visas iespējamās smagās un letālās ar imūnsistēmu saistītās reakcijas.

Agrīna ar imūnsistēmu saistīto nevēlamo blakusparādību konstatēšana un ārstēšana ir svarīga, lai garantētu drošu PD-1/PD-L1 bloķējošo antivielu lietošanu. Pacientes jākontrolē, vai nerodas ar imūnsistēmu saistīto nevēlamo blakusparādību simptomi un pazīmes. Hematoloģiskie un klīniskie bioķīmiskie rādītāji, tai skaitā aknu, nieru un vairogdziedzera funkcionālo testu rezultāti, jānovērtē ārstēšanas sākumā un periodiski tās laikā. Iespējamu ar imūnsistēmu saistītu nevēlamu blakusparādību gadījumā jānodrošina atbilstoša novērtēšana, tai skaitā speciālista konsultācija.

Pamatojoties uz nevēlamās blakusparādības smagumu, ārstēšana ar dostarlimabu jāpārtrauc uz laiku vai pilnīgi un jālieto kortikosteroīdi (1–2 mg/kg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā) vai cita piemērota terapija (skatīt turpmāk un 4.2. apakšpunktu). Kad stāvoklis uzlabojies līdz ≤1. pakāpei, jāsāk kortikosteroīdu devas pakāpeniska samazināšana, un tā jāturpina 1 mēnesi vai ilgāk. Pamatojoties uz ierobežotajiem datiem no klīniskajiem pētījumiem pacientēm, kurām ar imūnsistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības nav iespējams kontrolēt ar kortikosteroīdu, var apsvērt citu imūnsupresantu sistēmisku lietošanu. Ja nepieciešams, endokrinopātiju gadījumā jālieto hormonu aizstājterapija.

Dostarlimaba terapija pilnīgi jāpārtrauc, ja atkārtoti rodas jebkāda ar imūnsistēmu saistīta 3. pakāpes nevēlama blakusparādība vai ir jebkāda 4. pakāpes ar imūnsistēmu saistīta toksiskas iedarbības nevēlama reakcija, izņemot endokrinopātijas, kas tiek kontrolētas ar hormonu aizstājterapiju, un ja nav citādi norādīts 3. tabulā.

Ar imūnsistēmu saistīts pneimonīts

Pacientēm, kuras saņēma dostarlimabu, ziņots par pneimonītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientes jākontrolē, vai nerodas pneimonīta pazīmes un simptomi. Iespējamais pneimonīts jāapstiprina ar radiogrāfisku izmeklēšanu, un jāizslēdz citi cēloņi. Pacientes jāārstē, pielāgojot dostarlimaba lietošanu un izmantojot kortikosteroīdus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ar imūnsistēmu saistīts kolīts

Dostarlimabs var izraisīt ar imūnsistēmu saistītu kolītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientes jākontrolē, vai nerodas kolīta pazīmes un simptomi, un jāārstē, pielāgojot dostarlimaba lietošanu un izmantojot pretcaurejas līdzekļus un kortikosteroīdus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ar imūnsistēmu saistīts hepatīts

Dostarlimabs var izraisīt ar imūnsistēmu saistītu hepatītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Periodiski, atbilstoši indikācijām, pamatojoties uz klīnisku novērtējumu, pacientes jākontrolē, vai nerodas aknu darbības izmaiņas, un tās jāārstē, pielāgojot dostarlimaba lietošanu un izmantojot kortikosteroīdus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ar imūnsistēmu saistītas endokrinopātijas

Pacientēm, kuras saņēma dostarlimabu, ziņots par endokrinopātijām, kas saistītas ar imūnsistēmu, tai skaitā par hipotireozi, hipertireozi, tireoidītu, hipofizītu, 1. tipa cukura diabētu, diabētisko ketoacidozi un virsnieru mazspēju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hipotireoze un hipertireoze

Pacientēm, kuras saņēma dostarlimabu, radās ar imūnsistēmu saistīta hipotireoze un hipertireoze (tai skaitā tireoidīts), turklāt hipotireoze var rasties pēc hipertireozes. Pirms ārstēšanas un periodiski tās laikā, kā arī atbilstoši klīniskam novērtējumam pacientes jākontrolē, vai nerodas patoloģiski vairogdziedzera darbības testu rezultāti. Ar imūnsistēmu saistīta hipotireoze un hipertireoze (tai skaitā tireoidīts) jāārstē atbilstoši 4.2. apakšpunktā sniegtajiem ieteikumiem.

Virsnieru mazspēja

Pacientēm, kuras saņēma dostarlimabu, radās ar imūnsistēmu saistīta virsnieru mazspēja. Pacientes jākontrolē, vai nerodas virsnieru mazspējas klīniskās pazīmes un simptomi. Simptomātiska virsnieru mazspēja pacientēm jāārstē atbilstoši 4.2. apakšpunktā sniegtajiem norādījumiem.

Ar imūnsistēmu saistīts nefrīts

Dostarlimabs var izraisīt ar imūnsistēmu saistītu nefrītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientes jākontrolē, vai nerodas nieru darbības izmaiņas, un pacientes jāārstē, pielāgojot dostarlimaba lietošanu un izmantojot kortikosteroīdus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ar imūnsistēmu saistītas nevēlamas blakusparādības uz ādas

Pacientēm, kuras saņēma dostarlimabu, ir radušies ar imūnsistēmu saistīti izsitumi, tai skaitā pemfigoīds (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientes jākontrolē, vai nerodas izsitumu pazīmes un simptomi. Ziņots, ka saistībā ar dostarlimaba terapiju ir novērots Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS), kas var būt dzīvībai bīstams vai letāls (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ziņots, ka ar PD-1 inhibitoriem ārstētiem pacientiem ir bijuši toksiskas epidermas nekrolīzes gadījumi. Pacienti jāinformē par pazīmēm un simptomiem, kas liecina par smagām nevēlamām ādas blakusparādībām (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), un cieši jāuzrauga attiecībā uz ādas reakcijām. Pacienti jāinformē, ka tad, ja viņi novēro jebkādas attiecīgas pazīmes vai simptomus, viņiem nekavējoties jāvērsas pie sava ārsta pēc medicīniskas palīdzības. Ja ir aizdomas par SCAR, pacienti jānosūta pie speciālista papildu izmeklēšanai un ārstēšanai, un viņi jāārstē saskaņā ar ieteikumiem 4.2. apakšpunktā.

Apsverot dostarlimaba lietošanu pacientei, kurai iepriekš ir bijusi smaga dzīvībai bīstama ādas nevēlama blakusparādība, ārstējoties ar citiem imūnstimulējošiem pretvēža līdzekļiem, jāievēro piesardzība.

Ar imūnsistēmu saistīta artralģija

Pacientēm, kuras saņēmušas dostarlimabu, ziņots par artralģiju, kas saistīta ar imūnsistēmu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientes jākontrolē, vai nerodas artralģijas pazīmes un simptomi. Iespējamā ar imūnsistēmu saistītā artralģija ir jāapstiprina un ir jāizslēdz citi iespējamie cēloņi. Ārstēšana ietver dostarlimaba terapijas pielāgošanu un kortikosteroīdus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Citas ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības

Nemot vērā dostarlimaba darbības mehānismu, var rasties citas iespējamās ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības, tai skaitā potenciāli nopietni traucējumi [piemēram, miozīts, miokardīts, encefalīts, demielinizējoša neiropātija (tai skaitā Gijēna-Barē sindroms), sarkoidoze]. Klīniski nozīmīgas ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības, par kurām klīniskajos pētījumos ziņots mazāk nekā 1 % ar dostarlimaba monoterapiju ārstēto pacientu, ir encefalīts, autoimūna hemolītiska anēmija, pankreatīts, iridociklīts un uveīts. Pacientes jānovēro, vai nerodas ar imūnsistēmu saistītu nevēlamo blakusparādību pazīmes un simptomi, un jāārstē atbilstoši 4.2. apakšpunktā sniegtajiem ieteikumiem. Pēcreģistrācijas periodā ar PD-1 inhibitoriem ārstētiem pacientiem ziņots par transplantēta norobežota orgāna atgrūšanu. Dostarlimaba terapija var paaugstināt atgrūšanas risku pacientiem, kuriem transplantēts norobežots orgāns. Šiem pacientiem jāapsver dostarlimaba terapijas ieguvums salīdzinājumā ar iespējamu orgāna atgrūšanas risku.

Pacientiem, kuriem pirms vai pēc ārstēšanas ar PD-1/PD-L1 blokējošām antivielām veikta allogēna asinsrades cilmes šūnu transplantācija (ACŠT), var rasties letālas un citas nopietnas komplikācijas. Ar transplantātu saistītas komplikācijas ir hiperakūta transplantāta reakcijas pret saimnieku slimība (*graft-versus-host disease*; *GvHD*), akūta *GvHD*, hroniska *GvHD*, aknu vēnu oklūzijas slimība pēc pazeminātas intensitātes sagatavošanas terapijas un febrils sindroms, kura dēļ nepieciešama steroīdu lietošana (bez identificēta infekcijas ierosinātāja). Šīs komplikācijas var rasties, neraugoties uz starplaiku starp PD-1/PD-L1 blokādes terapiju un allogēnu ACŠT. Pacientes rūpīgi jānovēro, vai nerodas ar transplantātu saistītas komplikācijas, un nekavējoties jānodrošina ārstēšana. Jāapsver ieguvums un risks, ko rada ārstēšana ar PD-1/PD-L1 blokējošām antivielām pirms un pēc allogēnas ACŠT.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Dostarlimabs var izraisīt ar infūziju saistītas reakcijas, kas var būt smagas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Smagu (3. pakāpe) vai dzīvībai bīstamu (4. pakāpe) ar infūziju saistītu reakciju gadījumā infūzija ir jāpārtrauc un ārstēšana pilnīgi jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

No klīniskajiem pētījumiem izslēgtie pacienti

Pētījumā GARNET neiekļāva pacientus ar šādu statusu: Austrumu kooperatīvās onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group* - *ECOG*) funkcionālā stāvokļa (FS) vērtējums pētījuma sākumā ≥ 2 ; nekontrolētas metastāzes centrālajā nervu sistēmā vai karcinomatozs meningīts; citi ļaundabīgi audzēji pēdējo 2 gadu laikā; imūndeficīts vai imūnsupresīva terapija 7 dienu laikā; aktīva HIV, B vai C hepatīta infekcija; aktīva autoimūna slimība, kuras dēļ pēdējo 2 gadu laikā ir bijusi nepieciešama sistēmiska terapija, izņemot aizstājterapiju; anamnēzē intersticiāla plaušu slimība vai pēdējo 14 dienu laikā saņemta dzīva vakcīna. Pētījumā RUBY neiekļāva pacientes ar šādu statusu: vienlaicīgs ļaundabīgs audzējs vai anamnēzē invazīvs (ne-endometrija) ļaundabīgs audzējs pacientēm, kurām slimības pazīmes nebija bijušas < 3 gadus vai kuras pēdējos 3 gados šī ļaundabīgā audzēja ārstēšanai bija saņēmušas jebkādu aktīvu ārstēšanu; nekontrolētas metastāzes centrālajā nervu sistēmā vai karcinomatozs meningīts, vai abas patoloģijas; anamnēzē HIV infekcija vai aktīvs B vai C hepatīts; imūndeficīts vai imūnsupresīva terapija pēdējo 7 dienu laikā; iespējama medicīniskais risks nopietnas nekontrolētas patoloģijas, neļaudabīgas sistēmiskas slimības dēļ vai aktīvas infekcijas dēļ, kas jāārstē ar sistēmiskām zālēm; vai 30 dienas pirms pirmās pētāmo zāļu devas saņemšanas, pētāmo zāļu lietošanas laikā un 180 dienu laikā pēc pēdējās pētāmo zāļu devas ievadīšanas bija saņēmušas dzīvas vakcīnas.

Pēc rūpīgas iespējami palielinātā riska novērtēšanas šādām pacientēm dostarlimabu var lietot ar atbilstošu medicīnisku uzraudzību.

Polisorbāta 80 saturs

Šīs zāles satur polisorbātu 80 (skatīt 2. punktu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 500 mg devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Šīs zāles var atšķaidīt ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām. Tas jāņem vērā pacientiem, kuri ievēro diētu ar kontrolētu nātrija saturu (skatīt 6.6. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Monoklonālās antivielas (mAv), piemēram, dostarlimabs, nav citohroma P450 vai aktīvo vielu transportproteīnu substrāti. Dostarlimabs nav citokīns, un maz ticams, ka tas darbosies kā citokīnu modulators. Dostarlimaba farmakokinētiskā mijiedarbība ar mazmolekulārām aktīvām vielām arī nav sagaidāma. Nav pierādījumu par antivielu lizosomālas noārdīšanās nespecifiskā klīrensa mediētu mijiedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu dostarlimaba lietošana ir saistīta ar risku. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā ar dostarlimabu un vēl 4 mēnešus pēc dostarlimaba pēdējās devas lietošanas jālieto efektīva kontracepcija.

Grūtniecība

Datu par dostarlimaba lietošanu grūtniecēm nav vai tie ir ierobežoti. Ņemot vērā darbības mehānismu, dostarlimaba lietošana grūtniecības laikā var izraisīt auglim kaitīgu farmakoloģisku iedarbību.

Reproduktīvās spējas un attīstības pētījumi ar dzīvniekiem, lietojot dostarlimabu, nav veikti, taču PD-1/PD-L1 ceļa inhibīcija var paaugstināt ar imūnsistēmu saistītu augļa atgrūšanas un bojāejas risku (skatīt 5.3. apakšpunktu). Zināms, ka cilvēka imūnglobulīni (IgG4) šķērso placentāro barjeru. Dostarlimabs ir IgG4, tādēļ tas var tikt nodots no mātes auglim.

JEMPERLI nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto efektīvu kontracepciju.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai dostarlimabs/tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

JEMPERLI nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā, un no barošanas ar krūti jāatturas vismaz 4 mēnešus pēc dostarlimaba pēdējās devas lietošanas.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi ar dostarlimabu nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

JEMPERLI neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Dostarlimabs visbiežāk izraisa ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības. Lielākā daļa blakusparādību, tai skaitā smagas reakcijas, izzuda pēc atbilstošas medikamentozas terapijas uzsākšanas vai dostarlimaba lietošanas pārtraukšanas (skatīt tālāk “Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”).

Dostarlimaba monoterapija

Dostarlimaba drošums ir vērtēts 605 pacientēm ar EV vai citiem progresējošiem norobežotiem audzējiem, kuri pētījumā GARNET saņēma dostarlimaba monoterapiju, tai skaitā 153 pacientēm ar progresējošu vai recidivējošu dMMR/MSI-H EV. Pacientes saņēma 500 mg devu ik pēc 3 nedēļām 4 ciklus, pēc tam visos turpmākajos ciklos –1000 mg devu ik pēc 6 nedēļām.

Pacientēm ar progresējošiem vai recidivējošiem norobežotiem audzējiem (N = 605) biežākās nevēlamās blakusparādības (> 10 %) bija anēmija (28,6 %), caureja (26,0 %), slikta dūša (25,8 %), vemšana (19,0 %), artralģija (17,0 %), nieze (14,2 %), izsitumi (13,2 %), paaugstināta ķermeņa temperatūra (12,4 %), paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis (11,2 %) un hipotireoze (11,2 %). Nevēlamu blakusparādību dēļ JEMPERLI lietošanu pilnīgi pārtrauca 38 (6,3 %) patientes, lielākoties ar imūnsistēmu saistītu komplikāciju dēļ. nopietnas nevēlamās blakusparādības bija 11,2 % pacientu; visnopietnākās nevēlamās blakusparādības bija ar imūnsistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Drošuma profils pacientēm ar dMMR/MSI-H EV pētījumā GARNET (N=153) neatšķīrās no 4. tabulā norādītā drošuma profila visā monoterapiju saņēmušo pacientu populācijā.

Dostarlimabs kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu

Dostarlimaba drošums tika vērtēts 241 pacientei ar primāru progresējošu vai recidivējošu EV, kuras pētījumā RUBY dostarlimabu lietoja kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu. Pacientes 6 ciklus saņēma dostarlimaba 500 mg devu ik pēc 3 nedēļām, bet turpmāk visos ciklos - dostarlimaba 1000 mg devu ik pēc 6 nedēļām.

Pacientēm ar primāru progresējošu vai recidivējošu EV (N = 241) biežākās nevēlamās blakusparādības ($\geq$ 10 %) bija izsitumi (23,2 %), makulopapulozi izsitumi (14,5 %), hipotireoze (14,5 %), pireksija (12,9 %), paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis (12,9 %), paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis (12,0 %) un ādas sausums (10,0 %). Nevēlamo blakusparādību dēļ JEMPERLI lietošanu pilnīgi pārtrauca 12 (5,0 %) patientes; vairumā gadījumu pacientēm bija ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības. Būtiskas blakusparādības bija 5,8 % pacientu. Visbiežākā (> 1 %) nopietnā blakusparādība bija pireksija (2,9 %). Visbiežākā (> 10 %) ar imūnsistēmu saistītā nevēlamā blakusparādība bija hipotireoze (12,0 %), un makulopapulozi izsitumi (1,2 %) bija visbiežākā (> 1 % pacientu) ar imūnsistēmu saistītā nevēlamā reakcija, kuras dēļ terapija bija jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskajos pētījumos par dostarlimaba lietošanu monoterapijā vai kombinācijā ar ķīmijterapiju ziņotās nevēlamās blakusparādības 4. tabulā ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Ja nav norādīts citādi, dostarlimaba monoterapijas stabiņā uzskaitīto nevēlamo blakusparādību biežums pamatojas uz identificēto visu cēloņu nevēlamo blakusparādību biežumu 605 pacientēm ar progresējošiem vai recidivējošiem norobežotiem audzējiem GARNET pētījumā, kuras lietoja dostarlimabu monoterapijā; ārstēšanas ilguma mediāna bija 24 nedēļas (diapazons no 1 līdz 229 nedēļām). Ja vien nav norādīts citādi, dostarlimaba un ķīmijterapijas kombinācijas stabiņā

norādīto nevēlamo blakusparādību biežums ir balstīts uz visu cēloņu izraisītu nevēlamo blakusparādību biežumu, kāds novērots pētījumā RUBY iesaistītajai 241 pacientei ar primāru progresējošu vai recidivējošu EV, kuras tika pakļautas dostarlimaba un ķīmijterapijas kombinācijas iedarbībai ar ārstēšanas ilguma mediānu 43 nedēļas (diapazons: no 3 līdz 193 nedēļām). Lai iegūtu papildu drošuma informāciju par dostarlimaba lietošanu kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu, skatīt arī informāciju par kombinācijā izmantoto zāļu parakstīšanu.

Blakusparādības, kas radušās, dostarlimabu, karboplatīnu vai paklitakselu lietojot monoterapijā, var rasties arī šo zāļu kombinācijas lietošanas laikā pat tad, ja klīniskajos pētījumos par dostarlimaba lietošanu kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu ziņojumi par šīm blakusparādībām netika saņemti. Šīs reakcijas norādītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientēm, kuras tika ārstētas ar dostarlimabu

	Dostarlimabs monoterapijā	Dostarlimabs kombinācijā ar ķīmijterapiju
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	Anēmija ^a	
Endokrīnās sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	Hipotireoze ^{*b}	Hipotireoze ^e
Bieži	Hipertireoze*, virsnieru mazspēja*	Hipertireoze
Retāk	Tireoidīts*, hipofīzīts ^d	Tireoidīts, virsnieru mazspēja
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
Retāk	1. tipa cukura diabēts, diabētiskā ketoacidoze	1. tipa cukura diabēts
Nervu sistēmas traucējumi		
Retāk	Encefalīts, <i>myasthenia gravis</i>	Miastēniskais sindroms ^{†f} , Gijēna-Barē sindroms ^{†f}
Acu bojājumi		
Retāk	Uveīts ^g	Uveīts
Sirds funkcijas traucējumi		
Retāk		Miokardīts ^{†, h}
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
Bieži	Pneimonīts ^{*i}	Pneimonīts
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		
Ļoti bieži	Caureja, slikta dūša, vemšana	
Bieži	Kolīts ^{*j} , pankreatīts ^k , gastrīts	Kolīts ^{†, l} , pankreatīts
Retāk	Ezofagīts	Ar imūnsistēmu saistīts gastrīts [†] , kuņģa un zarnu trakta vaskulīts [†]
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi		
Bieži	Hepatīts ^{*m}	
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Ļoti bieži	Izsitumi ^{*n} , nieze	Izsitumi ^o , ādas sausums
Retāk	Stīvensa-Džonsona sindroms [†]	
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
Ļoti bieži	Artralģija*	
Bieži	Mialģija	
Retāk	Ar imūnsistēmu saistīts artrīts, reimatisks polimialģija, ar imūnsistēmu saistīts miozīts	Ar imūnsistēmu saistīts artrīts, miozīts [†]

	Dostarlimabs monoterapijā	Dostarlimabs kombinācijā ar ķīmijterapiju
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		
Retāk	Nefrīts*, p	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
Ļoti bieži	Pireksija	Pireksija
Bieži	Drebuļi	
Retāk		Sistēmiskas iekaisuma reakcijas sindroms†
Izmeklējumi		
Ļoti bieži	Paaugstināts transamināžu līmenis ^q	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		
Bieži	Ar infūziju saistīta reakcija*, r	

† Ietver citos klīniskajos pētījumos par dostarlimaba monoterapiju vai dostarlimaba un dažādu veidu pretvēža zāļu kombinācijas saņemumušiem pacientiem ar norobežotiem audzējiem konstatētus notikumus.

* Skatīt apakšpunktu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts".

^a Ietver terminus "anēmija" un "autoimūna hemolītiskā anēmija".

^b Ietver terminus "hipotireoze" un "autoimūna hipotireoze".

^c Ietver terminus "tiroīdīts" un "autoimūns tiroīdīts".

^d Ietver terminus "hipofizīts" un "limfocītisks hipofizīts".

^e Ietver terminus "hipotireoze" un "ar imūnsistēmu saistīta hipotireoze".

^f Ietver terminus "Gijēna-Barē sindroms" un "demyelinizējoša polineuropātija".

^g Ietver terminus "uveīts" un "iridociklīts".

^h Ietver terminus "miokardīts" un "ar imūnsistēmu saistīts miokardīts".

ⁱ Ietver terminus "pneimonīts", "intersticiāla plaušu slimība" un "ar imūnsistēmu saistīta plaušu slimība".

^j Ietver terminus "kolīts", "enterokolīts" un "ar imūnsistēmu saistīts enterokolīts".

^k Ietver terminus "pankreatīts" un "akūts pankreatīts".

^l Ietver terminus "kolīts" un "enterīts".

^m Ietver terminus "hepatīts", "autoimūns hepatīts" un "aknu citolīze".

ⁿ Ietver terminus "izsitumi", "makulopapulozi izsitumi", "eritēma", "makulozi izsitumi", "niezoši izsitumi", "eritematozi izsitumi", "papulozi izsitumi", "daudzformu eritēma", "ādas toksicitāte", "medikamentu izraisīti izsitumi", "toksiski ādas izsitumi", "eksfoliatīvi izsitumi" un "pemfigoīds".

^o Ietver terminus "izsitumi" un "makulopapulozi izsitumi".

^p Ietver terminus "nefrīts" un "tubulointersticiāls nefrīts".

^q Ietver terminus "paaugstināts transamināžu līmenis", "paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis", "paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis" un "hipertransamināzēmija".

^r Ietver terminus "ar infūziju saistīta reakcija" un "pastiprināta jutība".

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Informācija par atsevišķām turpmāk aprakstītām nevēlamām blakusparādībām ir iegūta, pamatojoties uz informāciju par dostarlimaba drošumu kombinētajā monoterapijas drošuma datu bāzē par 605 pētījumā GARNET iekļautajām pacientēm ar EV vai citiem progresējošiem norobežotiem audzējiem. Ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības bija definētas kā 2. un smagākas pakāpes notikumi; turpmāk norādītais biežums neietver 1. pakāpes notikumus. Norādījumi par šo nevēlamo blakusparādību ārstēšanu ir sniegti 4.2. apakšpunktā.

Ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Ar imūnsistēmu saistīts pneimonīts

Ar imūnsistēmu saistīts pneimonīts, tai skaitā 2. pakāpes (1,3 %), 3. pakāpes (0,8 %) un 4. pakāpes (0,2 %) pneimonīts radās 14 (2,3 %) pacientiem. Pneimonīta dēļ dostarlimaba lietošana bija jāpārtrauc 8 (1,3 %) pacientiem.

Sistēmiskie kortikosteroīdi (prednizons ≥ 40 mg dienā vai līdzvērtīgas zāles) bija nepieciešami visiem 11 (78,6 %) pacientiem, kuriem radās pneimonīts. Pneimonīts izzuda 11 (78,6 %) pacientiem.

Ar imūnsistēmu saistīts kolīts

Kolīts, tai skaitā 2. pakāpes (0,7 %) un 3. pakāpes (0,7 %) kolīts radās 8 (1,3 %) pacientiem. Kolīta dēļ dostarlimaba lietošana netika pārtraukta nevienam pacientam.

Sistēmiskie kortikosteroīdi (prednizons ≥ 40 mg dienā vai līdzvērtīgas zāles) bija nepieciešami 5 (62,5 %) pacientiem. Kolīts izzuda 5 (62,5 %) pacientiem, kuriem bija kolīts.

Ar imūnsistēmu saistīts hepatīts

Hepatīts radās 3 (0,5 %) pacientiem, visi gadījumi bija 3. pakāpes. Sistēmiskie kortikosteroīdi (prednizons ≥ 40 mg dienā vai līdzvērtīgas zāles) bija nepieciešami 2 (66,7 %) pacientiem. Hepatīta dēļ dostarlimaba lietošana tika pārtraukta 1 pacientam (0,2 %), un tas izzuda 2 no 3 pacientiem.

Ar imūnsistēmu saistītas endokrinopātijas

Hipotireoze radās 46 (7,6 %) pacientiem un visos gadījumos tā bija 2. pakāpes. Hipotireozes dēļ dostarlimaba lietošana netika pārtraukta, un tā izzuda 17 (37,0 %) pacientiem.

Hipertireoze, tai skaitā 2. pakāpes (2,1 %) un 3. pakāpes (0,2 %) hipotireoze radās 14 (2,3 %) pacientiem. Hipertireozes dēļ dostarlimaba lietošana netika pārtraukta, un tā izzuda 10 (71,4 %) pacientiem.

Tireoidīts radās 3 (0,5 %) pacientiem; visi gadījumi bija 2. pakāpes. Tireoidīts nevienā gadījumā neizzuda; tireoidīta dēļ dostarlimaba lietošana netika pārtraukta.

Virsnieru mazspēja, tai skaitā 2. pakāpes (0,5 %) un 3. pakāpes (0,7 %) virsnieru mazspēja radās 7 (1,2 %) pacientiem. Virsnieru mazspējas dēļ dostarlimaba lietošana tika pārtraukta 1 (0,2 %) pacientam, un tā izzuda 4 (57,1 %) pacientiem.

Ar imūnsistēmu saistīts nefrīts

Nefrīts, tai skaitā tubulointersticiāls nefrīts radās 3 (0,5 %) pacientiem; visos gadījumos tas bija 2. pakāpes. Sistēmiskie kortikosteroīdi (prednizons ≥ 40 mg dienā vai līdzvērtīgas zāles) bija nepieciešami 2 (66,7 %) pacientiem, kuriem bija nefrīts. Nefrīta dēļ dostarlimaba lietošana tika pārtraukta 1 (0,2 %) pacientam, un tas izzuda visiem 3 pacientiem.

Ar imūnsistēmu saistīti izsitumi

Ar imūnsistēmu saistītie izsitumi (izsitumi, makulopapulozi izsitumi, makulozi izsitumi, niezoši izsitumi, pemfigoīds, zāļu izraisīti izsitumi, ādas toksicitāte, toksiski ādas izsitumi) radās 31 (5,1 %) pacientam, tai skaitā 3. pakāpes izsitumi radās 9 (1,5 %) pacientiem, kuri saņēma dostarlimabu. Laika mediāna līdz izsitumu rašanās brīdim bija 57 dienas (diapazonā no 2 līdz 1485 dienām). Sistēmiskie kortikosteroīdi (prednizons ≥ 40 mg dienā vai līdzvērtīgas zāles) bija nepieciešami 9 (29,0 %) pacientiem, kuriem bija izsitumi. Izsitumu dēļ dostarlimaba lietošanu pārtrauca 1 (0,2 %) pacients, un tie izzuda 24 (77,4 %) pacientiem.

Ar imūnsistēmu saistīta artralģija

Ar imūnsistēmu saistīta artralģija radās 34 (5,6 %) pacientam. Par 3. pakāpes ar imūnsistēmu saistītu artralģiju ziņots 5 (0,8 %) pacientiem, kuri saņēma dostarlimabu. Laika mediāna līdz artralģijas rašanās brīdim bija 94,5 dienas (diapazons no 1 līdz 840 dienām). 3 (8,8 %) pacientiem, kuriem radās artralģija, bija nepieciešami sistēmiski kortikosteroīdi (prednizons ≥ 40 mg dienā vai līdzvērtīgas zāles). Artralģijas dēļ dostarlimaba lietošana bija jāpārtrauc 1 (0,2 %) pacientam, un 19 (55,9 %) pacientiem artralģija izzuda.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ar infūziju saistītas reakcijas, tai skaitā 2. pakāpes (0,3 %) un 3. pakāpes (0,2 %) ar infūziju saistītas reakcijas un paaugstināta jutība radās 6 (1,0 %) pacientiem. Visi pacienti pēc infūzijas izraisītas reakcijas atlaba.

Imūnsistēmas kontrolpunktu inhibitoru grupas ietekme

Terapijas ar citiem imūnsistēmas kontrolpunktu inhibitoriem laikā ziņots par šādām blakusparādībām, kas var rasties arī ārstēšanas ar dostarlimabu laikā: celiakija; aizkuņģa dziedzera eksokrīnā mazspēja.

Imūngenitāte

Pētījumā GARNET pret zālēm vērsta antivielas (*anti-drug antibodies; ADA*) noteica 315 pacientiem, kuri saņēma dostarlimabu, un dostarlimaba terapijas izraisītu *ADA* sastopamība bija 2,5 %. Neitralizējošas antivielas konstatēja 1,3 % pacientu. Vienlaicīga lietošana ar karboplatīnu un paklitakselu neietekmēja dostarlimaba imūngenitāti. Pētījumā RUBY 225 pacientēm, kuras saņēma dostarlimabu kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu un kurām varēja noteikt *ADA* statusu, nebija neviena dostarlimaba terapijas laikā radušos *ADA* vai neitralizējošu antivielu gadījuma.

Pacientiem, kuriem radās *ADA*, nebija pierādījumu par izmainītu dostarlimaba efektivitāti vai drošumu.

Gados vecāki cilvēki

No 605 ar dostarlimabu ārstētajiem pacientiem 51,6 % bija jaunāki par 65 gadiem, 36,9 % bija no 65 līdz mazāk nekā 75 gadus veci, un 11,5 % bija 75 gadus veci vai vecāki. No 241 pacientiem, kas tika ārstēti ar dostarlimaba, karboplatīna un paklitaksela kombināciju, 52,3 % pacienti bija jaunāki par 65 gadiem, 36,5 % bija 65 līdz 75 gadus veci, bet 11,2 % bija 75 gadus veci un vecāki. Par vispārējām drošuma atšķirībām gados vecākiem (≥ 65 gadi) un jaunākiem pacientiem (< 65 gadi) netika ziņots.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, pacients jānovēro, vai nerodas nevēlamu blakusparādību vai nevēlamas iedarbības pazīmes vai simptomi, un jānosaka atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi; monoklonālas antivielas un antivielas-zāļu konjugāti, ATĶ kods: L01FF07

Darbības mehānisms

Dostarlimabs ir IgG4 izotipa humanizēta mAv, kas saistās pie PD-1 receptoriem un bloķē saistīšanās iespēju ar to ligandiem PD-L1 un PD-L2. PD-1 ceļa mediētas imūnās atbildes reakcijas nomākšanas rezultātā tiek reaktivētas tādas T šūnu funkcijas kā proliferācija, citokīnu sintēze un citotoksiskā iedarbība. Bloķējot PD-1 saistīšanos pie PD-L1 un PD-L2, dostarlimabs pastiprina T šūnu atbildes reakcijas, tai skaitā pretaudzēju imūnās atbildes reakcijas. Singliskos peļu audzēju modeļos PD-1 aktivitātes nomākšana izraisīja audzēja augšanas samazināšanos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

RUBY - randomizēts, kontrolēts pētījums par dostarlimaba kombināciju ar karboplatīnu un paklitakselu primāras progresējošas vai recidivējošas dMMR/MSI-H EV ārstēšanā pieaugušām pacientēm

Dostarlimaba efektivitāte un drošums, lietojot kopā ar karboplatīna un paklitaksela kombināciju, tika pētīts daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā, kurā piedalījās pacientes ar primāru progresējošu vai recidivējošu EV.

Pacientes attiecībā 1:1 tika randomizēti iedalītas grupās terapijai vai nu ar dostarlimaba 500 mg devu kombinācijā ar karboplatīnu AUC 5 mg/ml/min devā un paklitakselu 175 mg/m² devā ik pēc 3 nedēļām 6 ciklus, turpmāk lietojot dostarlimaba 1000 mg devu ik pēc 6 nedēļām (n = 245), vai arī ar placebo kombinācijā ar karboplatīnu AUC 5 mg/ml/min un paklitakselu 175 mg/m² devā ik pēc 3 nedēļām 6 ciklus, turpmāk lietojot placebo ik pēc 6 nedēļām (n = 249). Randomizētā iedalīšana grupās tika stratificēta pēc *MMR/MSI* statusa, iepriekš veiktas staru terapijas mazajam iegurnim un slimības statusa (slimības recidīvs, primāra slimība III stadijā vai primāra slimība IV stadijā). Terapija tika turpināta līdz 3 gadiem vai līdz brīdim, kad radās nepieņemama toksicitāte, slimība progresēja vai pētnieks pieņēma lēmumu par terapijas pārtraukšanu. Laikā līdz 25. nedēļai audzēja statuss tika vērtēts ik pēc 6 nedēļām, laikā līdz 52. nedēļai – ik pēc 9 nedēļām, bet turpmāk – ik pēc 12 nedēļām. Pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 37 mēneši, 27 no 245 pacientēm, kuras bija randomizēti iedalītas dostarlimaba un karboplatīna-paklitaksela kombinācijas grupā, terapiju bija saņēmušas >3 gadus (datu apkopošanas termiņš: 2023. gada 22. septembris).

Galvenie atbilstības kritēriji dalībai pētījumā bija primāra slimība III vai IV stadijā atbilstoši Ginekoloģijas un dzemdniecības starptautiskās federācijas (*FIGO*) klasifikācijai, ietverot pacientes ar slimību IIIA līdz IIIC1 stadijā un novērtējamu vai izmēramu slimību saskaņā ar RECIST v1.1 kritērijiem, pacientes ar slimību IIIC1 stadijā un karcinosarkomas, dzidro šūnu, serozu vai jauktu histoloģiju (ar ≥ 10 % karcinosarkomas, dzidro šūnu vai serozu histoloģiju) neatkarīgi no tā, vai radioloģiskajos izmeklējumos bija novērtējama vai izmērāma slimība, kā arī pacientes ar slimību IIIC2 vai IV stadijā neatkarīgi no tā, vai radioloģiskajos izmeklējumos pacientei bija novērtējama vai izmērāma slimība. Pētījumā tika uzņemtas arī pacientes ar pirmo EV recidīvu un zemu izārstēšanas iespēju, lietojot staru terapiju, ķirurģisku terapiju vai šo modalitāšu kombināciju, tai skaitā pacientes, kurām bija pirmais slimības recidīvs un kas iepriekš nebija saņēmušas sistēmisku pretvēža terapiju, un pacientes, kuras iepriekš bija saņēmušas neoadjuvantu/adjuvantu sistēmisku pretvēža terapiju, bet kurām bija radies slimības recidīvs vai slimība bija progresējusi ≥ 6 mēnešus pēc terapijas beigām (pirmais recidīvs). Divdesmit vienas dienas laikā pirms pētāmās terapijas pacientes nedrīkstēja saņemt staru terapiju, izņemot paliatīvu staru terapiju, kas bija pieļaujama laikā līdz 1 nedēļai pirms pētāmās terapijas.

Primārās efektivitātes iznākuma kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*PFS*) atbilstoši pētnieka vērtējumam saskaņā ar RECIST v1.1 kritērijiem pacientēm ar primāru progresējošu vai recidivējošu *dMMR/MSI-H* EV un visām pacientēm (visa populācija) ar primāru progresējošu vai recidivējošu EV, kā arī kopējā dzīvildze (*OS*) visām pacientēm (visa populācija) ar primāru progresējošu vai recidivējošu EV.

Pētījumā RUBY efektivitāte tika vērtēta pavisam 494 pacientēm ar EV. Demogrāfiskais un klīniskais raksturojums pirms terapijas bija šāds: vecuma mediāna 65 gadi (38 % vecumā no 65 līdz 74 gadiem un 13 % vecumā no 75 gadiem); 77 % baltās rases pārstāvju, 12 % melnās rases pārstāvju, 3 % Āzijas izcelsmes; funkcionālais stāvoklis (FS) atbilstoši Austrumu onkoloģijas sadarbības grupas (*ECOG*) klasifikācijai bija 0 (63 %) vai 1 (37 %); 19 % bija primāra slimība III stadijā, 34 % bija primāra slimība IV stadijā, 48 % bija EV recidīvs; 55 % bija endometroīda karcinoma, 4 % – jaukta tipa karcinoma, 9 % – karcinosarkoma, 3 % – dzidršūnu karcinoma, 21 % – seroza karcinoma, 8 % – cita karcinoma; un 91 % pacientu iepriekš bija saņēmušas ķirurģisku terapiju, 28 % – staru terapiju, 20 % – pretvēža terapiju.

Audzēja *dMMR/MSI-H* statuss tika noteikts prospektīvi, balstoties uz vietēji veiktiem izmeklējumiem (*IHC*, *PCR* vai *NGS*) vai centrāli veiktiem izmeklējumiem (*IHC*) gadījumos, kad vietējas analīzes nebija pieejamas.

Efektivitātes rezultāti ir redzami 5. tabulā un 1. un 2. attēlā. *PFS* ir parādīta saskaņā ar primārās analīzes rezultātiem pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija līdz 25 mēnešiem. *OS* rezultātus pamato otrās starpposma analīzes rezultāti, kuras laikā novērošanas ilguma mediāna bija 37 mēneši. Novērots, ka salīdzinājumā ar placebo, karboplatīna un paklitaksela lietošanu dostarlimaba, karboplatīna un paklitaksela lietošana saskaņā ar pētnieka novērtējumu (*dMMR/MSI-H* un kopējā populācijā) bija statistiski nozīmīgi uzlabojusi *PFS* un *OS* (kopējā populācijā).

5. tabula. Pētījuma RUBY efektivitātes rezultāti kopējā populācijā un pacientēm ar *dMMR/MSI-H* EV

Mērķa kritērijs	Kopējā populācija		<i>dMMR/MSI-H</i> populācija	
	Dostarlimabs + karboplatīns un paklitaksels (N=245)	Placebo + karboplatīns paklitaksels (N=249)	Dostarlimabs + karboplatīns un paklitaksels (N=53) ^a	Placebo + karboplatīns un paklitaksels (N=65) ^a
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (<i>PFS</i>)^a				
Mediāna, mēneši (95 % TI) ^b	11,8 (9,6; 17,1)	7,9 (7,6; 9,5)	Nav sasniegta (11,8; NS)	7,7 (5,6; 9,7)
To pacienšu skaits (%), kurām bija iestājies notikums	135 (55,1)	177 (71,1)	19 (35,8)	47 (72,3)
Riska attiecība (95 % TI) ^c	0,64 (0,51; 0,80)		0,28 (0,16; 0,50)	
p vērtība ^d	<0,0001		<0,0001	
Kopējā dzīvildze (<i>OS</i>)^{e, f}				
Mediāna, mēneši (95 % TI)	44,6 (32,6; NS)	28,2 (22,1; 35,6)	Nav sasniegta (NS; NS)	31,4 (20,3; NS)
To pacienšu skaits (%), kam bija iestājies notikums	109 (44,5)	144 (57,8)	12 (22,6)	35 (53,8)
Riska attiecība (95 % TI) ^c	0,69 (0,54; 0,89)		0,32 (0,17; 0,63)	
p vērtība ^d	0,0020		NP ^g	
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (<i>ORR</i>)^h				
<i>ORR</i> n (%) (95 % TI)	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)
Atbildes reakcijas ilgums (<i>DOR</i>)^{h,i}				
Mediāna, mēneši (95 % TI)	10,6 (8,2; 17,6)	6,2 (4,4; 6,7)	Nav sasniegta (10,1; NS)	5,4 (3,9; 8,1)

TI = ticamības intervāls. NP = nav piemērojams; NS = nav sasniegts.

^a Novērošanas ilguma mediāna 25 mēneši (datu apkopošanas termiņš: 2022. gada 28. septembris).

^b Pēc Brukmeijera un Kraulija metodes.

^c Balstoties uz stratificētu Koksas regresijas modeli.

^d Vienpusēja p vērtība, pamatojoties uz stratificētiem *log-rank* testa rezultātiem.

^e *OS* ir primārais mērķa kritērijs tikai kopējā populācijā.

^f Novērošanas ilguma mediāna 37 mēneši (datu apkopošanas termiņš: 2023. gada 22. septembris).

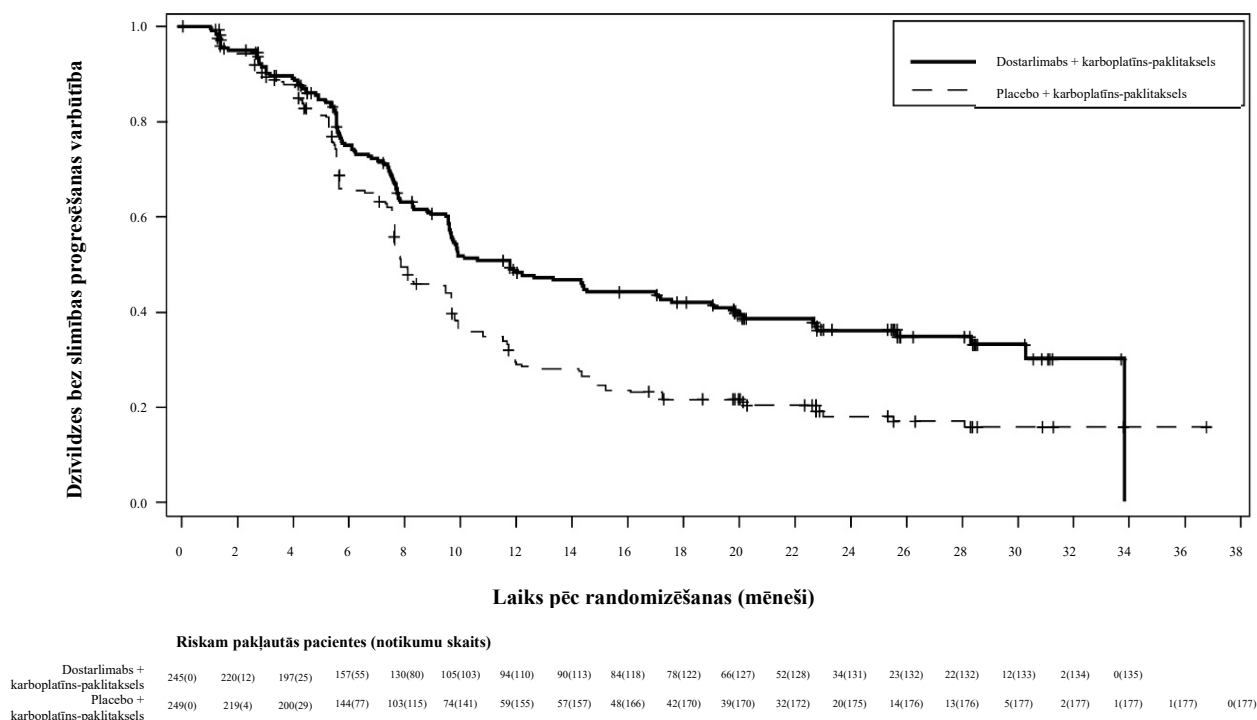
^g Nav statistiski nozīmīga, jo hipotēžu pārbaude par kopējo dzīvildzi *dMMR/MSI-H* populācijā netika veikta.

^h Pētnieka novērtējums saskaņā ar pētījuma RECIST 1.1 versiju.

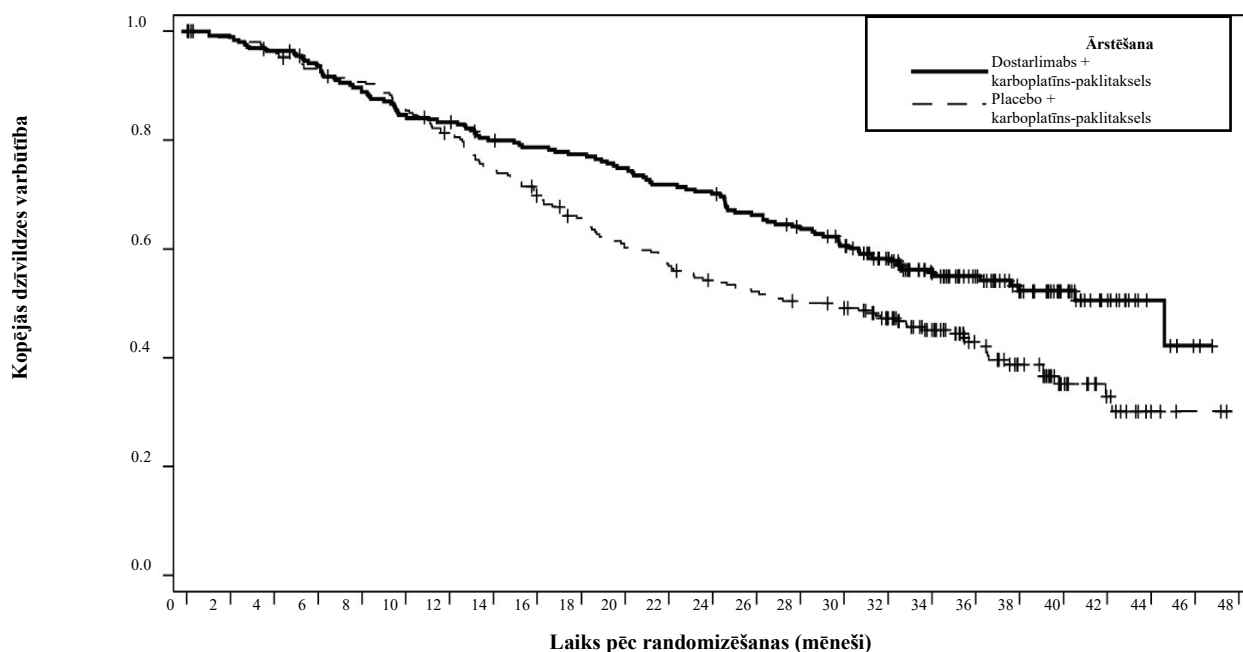
ⁱ Pacientēm ar daļēju vai pilnīgu atbildes reakciju.

Ir notikušas definētas pētnieciskas *PFS* un *OS* analīzes par pacientēm, kurām bija EV ar neatbilstības reparācijas proficītu (*MMRp*)/mikrosatelītu stabilitāti (*MSS*) ($n = 376$). *PFS* RA bija 0,76 (95 % TI 0,59–0,98) ar *PFS* mediānu 9,9 mēneši dostarlimaba, karboplatīna un paklitaksela kombinācijas grupā ($n = 192$) pret 7,9 mēnešiem placebo, karboplatīna un paklitaksela kombinācijas grupā ($n = 184$) (datu apkopošanas termiņš: 2022. gada 28. septembris). *OS* RA bija 0,79 (95 % TI 0,60–1,04) ar *OS* mediānu 34 mēneši dostarlimaba, karboplatīna un paklitaksela kombinācijas grupā pret 27 mēnešiem placebo, karboplatīna un paklitaksela kombinācijas grupā (datu apkopošanas termiņš: 2023. gada 22. septembris).

1. attēls. Kaplana-Meijera līkne dzīvildzei bez slimības progresēšanas visām pacientēm (kopējā populācija) ar EV atbilstoši pētnieka vērtējumam (pētījums RUBY)



2. attēls. Kaplana-Meijera līkne kopējai dzīvildzei visām pacientēm (kopējā populācija) ar EV (pētījums RUBY)



	Riskam pakļauto																			
Dostarlimabs + karboplatīns-paklitakssels	245	239	232	223	211	201	198	188	184	181	175	168	164	154	146	137	118	95	70	52
Placebo + karboplatīns-paklitakssels	249	244	239	228	223	210	197	181	168	156	143	135	127	122	117	112	96	78	53	39

GARNET – pieaugušas pacientes ar recidivējošu vai progresējošu dMMR/MSI-H EV, kuru slimība bija progresējuši pēc terapijas beigām ar platīna grupas līdzekli saturošu shēmu vai šādas terapijas laikā

Dostarlimaba monoterapijas efektivitāti un drošumu pētīja daudzcentru, nekontrolētā, vairāku paralēlu grupu atklātā pētījumā GARNET. Pētījumā GARNET bija paplašināmas grupas pacientēm ar recidivējošiem vai progresējošiem norobežotiem audzējiem, kuru ārstēšanas iespējas ir ierobežotas. A1 kohortā bija iekļautas pacientes, kurām bija EV ar dMMR/ MSI-H un kurām slimība bija progresējusi platīnu saturošas terapijas laikā vai pēc tās.

Pacienti saņēma 500 mg dostarlimaba ik pēc 3 nedēļām 4 ciklus un pēc tam 1000 mg dostarlimaba ik pēc 6 nedēļām. Terapiju turpināja līdz pat divus gadus līdz nepieņemamai toksicitātei vai slimības progresēšanai.

Galvenie efektivitātes iznākumu rādītāji bija objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate; ORR*) un atbildes reakcijas ilgums (*duration of response; DOR*) maskētā neatkarīgā centralizētā radiologu (*blinded independent central radiologists; BICR*) vērtējumā saskaņā ar atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriju norobežotiem audzējiem (*response evaluation criteria in solid tumours; RECIST*) 1.1. versiju. Efektivitātes vērtēšanas populācija bija definēta kā pacienti, kuriem pētījuma sākumā pēc BICR novērtējuma bija kvantitatīvi novērtējama slimība un kuru novērošanas ilgums bija vismaz 24 nedēļas vai mazāk nekā 24 nedēļas, un kuri pārtrauca terapiju nevēlamu blakusparādību vai slimības progresēšanas dēļ.

Pētījumā GARNET efektivitāti vērtēja kopumā 143 pacientēm ar dMMR/MSI-H EV.

Šo 143 pacienšu raksturojums pētījuma sākumā bija šāds: vecuma mediāna 65 gadi (52 % 65 gadus vecas vai vecākas); 77 % baltās rases pārstāves, 3,5 % Āzijas izcelsmes, 2,8 % melnās rases pārstāves,

un FS atbilstoši *ECOG* kritērijiem bija 0 (39 %) vai 1 (61 %). Diagnozes noteikšanas brīdī 21 % pacienšu ar *dMMR/MSI-H* EV bija slimība IV stadijā atbilstoši *FIGO* kritērijiem. Iekļaušanas brīdī pētījumā (jaunākais *FIGO* stadijas vērtējums) 67 % pacienšu bija slimība IV stadijā pēc *FIGO*. EV ārstēšanai iepriekš izmantoto terapijas līniju skaita mediāna bija viens: 63 % pacienšu iepriekš bija saņēmušas vienu pirmās izvēles terapiju, 37 % bija saņēmušas vienu vai vairākas pirmās izvēles terapijas. Četrdesmit deviņas patientes (34 %) pirms dalības pētījumā bija saņēmušas tikai neoadjuvantu vai adjuvantu terapiju.

Audzēja *dMMR/MSI-H* statusu noteica prospektīvi, pamatojoties uz vietējām pārbaudēm.

Lai noteiktu *dMMR/MSI-H* ekspresiju audzēja materiālā, tika izmantoti centros uz vietas pieejamie diagnostiskie testi (*IHC*, *PCR* vai *NGS*). Lielākajā daļā centru tika izmantota *IHC* metode, jo tas bija visbiežāk pieejamais tests.

6. tabulā ir norādīti dati par efektivitāti 143 pacientēm. Kopējā ārstēšanas ilguma, kas izteikts nedēļās, mediāna bija 34 (diapazons no 2 līdz 220). Divdesmit četri procenti pacienšu, kuras saņēma jebkādu daudzumu dostarlimaba, ārstējās >102 nedēļas (2 gadus).

6. tabula. Pētījuma GARNET efektivitātes rezultāti pacientēm ar *dMMR/MSI-H* EV

Mērķa kritērijs	Rezultāti (N=143) ^a
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (<i>ORR</i>)	
ORR n (%) (95 % TI)	65 (45,5) (37,1; 54,0)
Pilnas atbildes reakcijas rādītājs, n (%)	23 (16,1)
Daļējas atbildes reakcijas rādītājs, n (%)	42 (29,4)
Atbildes reakcijas ilgums (<i>DOR</i>)^b	
Mediāna mēnešos	Nav sasniegta
Pacientes ar ārstēšanas ilgumu ≥ 12 mēneši, n (%)	52 (80,0)
Pacientes ar ārstēšanas ilgumu ≥ 24 mēneši, n (%)	29 (44,6)
Slimības kontroles rādītājs (<i>DCR</i>)^c	
DCR n (%) (95 % TI)	86 (60,1) (51,6; 68,2)

TI: ticamības intervāls

^a Efektivitātes dati par novērošanas periodu ar mediānu 27,6 mēneši (datu apkopošanas noslēguma brīdī 2021. gada novembrī)

^b Pacientēm ar daļēju vai pilnīgu atbildes reakciju.

^c Ietver patientes ar pilnīgu atbildes reakciju, daļēju atbildes reakciju un stabilu slimības gaitu vismaz 12 nedēļas.

Efektivitāte un PD-L1 statuss

Klīnisko aktivitāti novēroja neatkarīgi no tā, ka audzējam ar *IHC* metodi bija konstatēts PD-L1 kombinēts pozitīvs vērtējums (*combined positive score; CPS*). Saistību starp PD-L1 statusu un efektivitāti analizēja *post-hoc* pētījuma GARNET A1 kohortas pacientēm no efektivitātes vērtēšanas populācijas, kurām bija pieejami audu paraugi (N = 81), par datu apkopošanas noslēguma datumu nosakot 2020. gada 01. martu. 23 pacientēm ar PD-L1 *CPS* < 1 % *ORR* bija 30,4 % (7/23, 95 % TI 13,2; 52,9), un 58 pacientēm ar PD-L1 *CPS* ≥ 1 % *ORR* bija 55,2 % (32/58, 95 % TI 41,5; 68,3).

Gados vecāki patienti

No 108 efektivitātes vērtēšanas populācijā iekļautajām un pētījumā GARNET ar dostarlimabu ārstētajām pacientēm 50,0 % bija vecākas par 65 gadiem.

Gados vecāku cilvēku populācijā novēroja konsekventus rezultātus, un *ORR* (95 % TI) atbilstoši *BICR* vērtējumam ≥ 65 gadus vecām pacientēm bija 42,6 % (29,2 %; 56,8 %).

Pediatriskā populācija

1. fāzes pētījumā (SCOOP) JEMPERLI drošums, farmakokinētika un pretaudzēju aktivitāte kombinācijā ar niraparibu tika vērtēta 47 bērniem un pusaudžiem ar recidivējošiem vai refraktāriem norobežotiem audzējiem, tai skaitā osteosarkomu un neuroblastomu. Pacienti vecumā no 5 līdz < 18 gadiem saņēma JEMPERLI 3 mg/kg vai 7,5 mg/kg (ne vairāk kā 500 mg) ik pēc 3 nedēļām.

Pētījums tika izbeigts priekšlaicīgi, jo tika novērota toksicitāte un nepietiekama efektivitāte. Atbildes reakcija netika novērota 17 pacientiem ar osteosarkomu vai neuroblastomu, kuri bija iekļauti pētījuma paplašinājuma daļā. Kombinācijas drošuma profilu pediatriskajā populācijā nevar uzskatīt par pierādītu, jo ir novērtēts ierobežots skaits pediatrisko pacientu ar ierobežotu iedarbību. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Dostarlimaba farmakokinētika tika noteikta pēc lietošanas monoterapijā un pēc ievadīšanas kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu.

Dostarlimaba monoterapiju vai kombināciju ar karboplatīnu un paklitakselu raksturoja, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi par 869 pacientiem ar dažādiem norobežotiem audzējiem, tai skaitā 546 pacientēm ar EV. Lietojot monoterapijai ieteiktajā terapeitiskajā devā (4 reizes 500 mg ievadot intravenozi reizi 3 nedēļās, bet turpmāk 1000 mg reizi 6 nedēļās) vai kombinācijai ar karboplatīnu un paklitakselu ieteiktajā terapeitiskajā devā (ik pēc 3 nedēļām intravenozi ievadīta 500 mg deva, pavisam 6 devas, bet turpmāk - 1000 mg deva ik pēc 6 nedēļām), notiek aptuveni divkārtīga dostarlimaba uzkrāšanās (C_{min}), kas atbilst terminālajam pusperiodam ($t_{1/2}$). Dostarlimaba iedarbība pēc tā lietošanas monoterapijā un/vai kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu bija līdzīga.

Uzsūkšanās

Dostarlimabu ievada intravenozi, un tādēļ uzsūkšanās aprēķini nav piemērojami.

Izkliede

Dostarlimaba vidējais izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijas stāvoklī ir aptuveni 5,8 l ($CV \% = 14,9 \%$).

Biotransformācija

Dostarlimabs ir terapeitiska IgG4 grupas mAv, kuru, kā sagaidāms, lizosomas šķīduma fāzes vai receptoru mediētas endocitozes veidā katabolizēs par maziem peptīdiem, aminoskābēm un maziem ogļhidrātiem. Sadalīšanās produkti tiek izvadīti ekskrēcijas veidā caur nierēm vai tie nonāk atpakaļ uzturvielu apritē bez bioloģiskas ietekmes.

Eliminācija

Vidējais klīrenss līdzsvara koncentrācijas apstākļos ir 0,007 l/h ($CV \% 30,2 \%$). $t_{1/2}$ līdzsvara koncentrācijas stāvoklī ir 23,2 dienas ($CV \% 20,8 \%$).

Lietojot dostarlimabu kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu, tā aprēķinātais klīrenss samazinājās par 7,8 %. Būtiska ietekme uz dostarlimaba iedarbību netika novērota.

Linearitāte/nelinearitāte

Kopējā iedarbība (gan maksimālā koncentrācija [$C_{\max}$], gan laukums zem koncentrācijas-laika līknes, [$AUC_{0-\tau}$] un [$AUC_{0-\infty}$]) bija aptuveni proporcionāla devai.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Pamatojoties uz iedarbības efektivitātes un drošuma attiecību, divkāršojot dostarlimaba kopējo iedarbību, klīniski nozīmīgu efektivitātes un drošuma atšķirību nav. Piesaiste visiem receptoriem, kas noteikta gan ar tiešu PD-1 piesaistes, gan ar interleikīna 2 (IL-2) sintēzes funkcionālo testu, saglabājās visā devu lietošanas starplaikā, izmantojot ieteicamo terapeitisko lietošanas shēmu.

Īpašas pacientu grupas

Pacientu datu populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka vecums (diapazonā no 24 līdz 86 gadiem), dzimums vai rase, etniskā izcelsme vai audzēja veids klīniski nozīmīgi neietekmē dostarlimaba klīrensu.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumus vērtēja, pamatojoties uz aprēķināto kreatinīna klīrensu [CL_{CR} ml/min] (normāla nieru darbība: $CL_{CR} \geq 90$ ml/min, $n = 305$; viegli nieru darbības traucējumi: $CL_{CR} = 60-89$ ml/min, $n = 397$; vidēji smagi nieru darbības traucējumi: $CL_{CR} = 30-59$ ml/min, $n = 164$; smagi nieru darbības traucējumi: $CL_{CR} = 15-29$ ml/min, $n = 3$ un NSTS: $CL_{CR} < 15$ ml/min, $n = 1$). Nieru darbības traucējumu ietekmi uz dostarlimaba klīrensu vērtēja populācijas farmakokinētikas analīzē pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem ir normāla nieru darbība. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu nieru darbību neatklāja klīniski nozīmīgas dostarlimaba klīrensa atšķirības. Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežoti.

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumus vērtēja atbilstoši ASV Nacionālā vēža institūta aknu disfunkcijas kritērijiem pēc kopējās bilirubīna un AsAT koncentrācijas (norma: kopējais bilirubīns (KB) un AsAT $\leq$ normas augšējo robežu (NAR), $n = 772$; viegli darbības traucējumi: KB $>$ NAR līdz $1,5 \times$ vai ASAT $>$ NAR, $n = 92$; un vidēji smagi darbības traucējumi: KB $> 1,5-3$ NAR, jebkāds AsAT līmenis, $n = 5$). Aknu darbības traucējumu ietekmi uz dostarlimaba klīrensu vērtēja populācijas farmakokinētikas analīzē pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem ir normāla aknu darbība. Klīniski nozīmīgas dostarlimaba klīrensa atšķirības pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu aknu darbību neatklāja. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti, un datu par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav.

Pediatriskā populācija

1. fāzes pētījumā (SCOOP) dostarlimaba farmakokinētika tika vērtēta 44 bērniem un pusaudžiem ar recidivējošiem vai rezistentiem norobežotiem audzējiem. Pētījums tika priekšlaicīgi izbeigts, tādēļ iegūtie farmakokinētikas dati bija ierobežoti. No dalībniekiem ņemtajos paraugos, kas analizēti pēc 7,5 mg/kg devas lietošanas ($N = 28$), dostarlimaba iedarbība kopumā bija tāda pati, kāda novērota pieaugušajiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Līdz 3 mēnešiem ilgus atkārtotas devas toksicitātes pētījumos ar makaka sugas mērķaķiem iegūtie neklīniskie dati neliecina par īpašu risku cilvēkam. Pētījumi dostarlimaba kancerogenitātes vai genotoksicitātes potenciāla novērtēšanai nav veikti. Dostarlimaba pētījumi ar dzīvniekiem par toksisku

ietekmi uz reproduktīvo funkciju un attīstību nav veikti. Peļu un žurku grūsnības modeļos pierādīts, ka PD-L1 signālceļa blokāde nelabvēlīgi ietekmē toleranci pret augli un izraisa augļu zaudēšanas gadījumu skaita palielināšanos. Šie rezultāti liecina par iespējamu risku, ka dostarlimaba lietošana grūtniecības laikā var kaitēt auglim, tai skaitā palielinot spontāno abortu vai nedzīvi dzimušu bērnu rādītājus.

Pērtiķiem 1 un 3 mēnešus ilgos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos nenovēroja nozīmīgu ietekmi uz tēviņu un mātišu reproduktīvajiem orgāniem; taču iespējams, ka pētījumos iekļauto dzīvnieku reproduktīvās sistēmas nenobrieduma dēļ šie rezultāti neatbilst visu iespējamo klīnisko risku. Tādēļ toksiskā ietekme uz fertilitāti aizvien nav zināma.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Trinātrijs citrāta dihidrāts (E331)
Citronskābes monohidrāts (E330)
L-arginīna hidrohlorīds
Nātrijs hlorīds
Polisorbāts 80 (E433)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

5 gadi.

Pēc atšķaidīšanas

Ja zāles nelieto tūlīt, to ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2°C – 8°C temperatūrā un 6 stundas istabas temperatūrā (līdz 25°C) no sagatavošanas/atšķaidīšanas brīža līdz ievadīšanas pabeigšanai.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C temperatūrā).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc šo zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

500 mg dostarlimaba caurspīdīga 1. hidrolītiskās klases borosilikāta stikla 10 ml flakonā ar pelēku hlorbutila elastomēra aizbāzni, kuram ir fluoropolimēra pārklājums un noņemams alumīnija vāciņš.

Katrā kastītē ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Sagatavošana/atšķaidīšana

Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai parenterāli ievadāmās zāles nesatur daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa. JEMPERLI ir mazliet opalescējošs, bezkrāsains līdz dzeltens šķīdums. Ja ir redzamas daļiņas, flakons ir jāiznīcina.

JEMPERLI ir saderīgs ar i.v. infūzijas maisu, kas izgatavots no polivinilhlorīda (PVH) ar vai bez di-(2-etilheksil) ftalāta (DEHP), etilēnvīnīlacetāta, polietilēna (PE), polipropilēna (PP) vai poliolefīna maisījuma (PP+PE), un PP šļirci.

Lai iegūtu 500 mg devu, no flakona jāatvelk 10 ml JEMPERLI, un tas jāpārnes uz intravenozo maisu, kurā ir 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām vai 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdums injekcijām. Atšķaidītā šķīduma galīgajai koncentrācijai jābūt no 2 mg/ml līdz 10 mg/ml. Kopējais infūzijas šķīduma tilpums nedrīkst pārsniegt 250 ml. Pirms JEMPERLI tilpuma pievienošanas i.v. infūzijas maisam nepieciešams no maisa atvilkt atbilstošu šķīdinātāja tilpumu.

- Piemēram, sagatavojot 500 mg devu 250 ml šķīduma intravenozās infūzijas maisā, 2 mg/ml koncentrācijas sasniegšanai no 250 ml tilpuma maisa jāatvelk 10 ml šķīduma. Pēc tam no flakona jāatvelk un uz maisu ar šķīdumu intravenozai infūzijai jāpārnes 10 ml JEMPERLI.

Lai iegūtu 1000 mg devu, no diviem flakoniem jāatvelk pa 10 ml (kopā 20 ml) JEMPERLI, un tas jāpārnes uz intravenozo maisu, kurā ir 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām vai 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdums injekcijām. Atšķaidītā šķīduma galīgajai koncentrācijai jābūt no 4 mg/ml līdz 10 mg/ml. Kopējais infūzijas šķīduma tilpums nedrīkst pārsniegt 250 ml. Pirms JEMPERLI tilpuma pievienošanas i.v. infūzijas maisam nepieciešams no maisa atvilkt atbilstošu šķīdinātāja tilpumu.

- Piemēram, sagatavojot 1000 mg devu 250 ml šķīduma intravenozās infūzijas maisā, 4 mg/ml koncentrācijas sasniegšanai no 250 ml tilpuma maisa jāatvelk 20 ml šķīduma. Pēc tam no katra flakona jāatvelk pa 10 ml JEMPERLI un uz maisu ar šķīdumu intravenozai infūzijai jāpārnes kopā 20 ml.

Atšķaidīto šķīdumu samaisīt, viegli apgrozot. Nekratīt sagatavoto infūziju maisu. Iznīcināt flakonā atlikušo neizlietoto daļu.

Uzglabāšana

Līdz sagatavošanas laikam uzglabāt oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas. Sagatavoto devu var uzglabāt:

- istabas temperatūrā līdz 25°C ne ilgāk par 6 stundām no atšķaidīšanas brīža līdz infūzijas pabeigšanai;
- ledusskapī 2°C līdz 8°C temperatūrā ne ilgāk par 24 stundām no atšķaidīšanas brīža līdz infūzijas pabeigšanai. Glabājot ledusskapī, pirms ievadīšanas jāļauj atšķaidītajam šķīdumam sasilt līdz istabas temperatūrai.

Ievadīšana

JEMPERLI jāievada veselības aprūpes speciālistam 30 minūšu laikā intravenozas infūzijas veidā, izmantojot intravenozu infūziju sūkni. Caurulītēm jābūt izgatavotām no PVH, silikona ar platīna pārklājumu vai PP, savienotājiem jābūt izgatavotiem no PVH vai polikarbonāta, un adatām no nerūsējoša tērauda. JEMPERLI ievadīšanas laikā jāizmanto 0,2 vai 0,22 mikronu infūzijas sistēmā integrēts poliētersulfona (PES) filtrs.

JEMPERLI nedrīkst ievadīt vienmomenta intravenozas vai *bolus* injekcijas veidā.

Neievadīt vienlaicīgi citas zāles caur to pašu infūziju sistēmu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1538/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 21. aprīlis
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 15. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken, PA, 19428
ASV

Samsung Biologics Co., Ltd.
300, Songdo bio-daero Yeonsu-gu,
Incheon, 21987,
Korejas Republika

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

RAĪ jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms JEMPERLI (dostarlimaba) reģistrācijas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāsaskaņo ar valsts kompetento iestādi izglītojošās programmas saturs un formāts.

Izglītojošās programmas mērķis ir uzlabot pacientu informētību par iespējamo dostarlimaba terapijas ar imūnsistēmu saistīto nevēlamo blakusparādību pazīmēm un simptomiem.

RAĪ jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā JEMPERLI tiek tirgotas, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri varētu parakstīt JEMPERLI, ir izsniegta šāda izglītojoša pakete:

- pacienta kartīte.

Pacienta kartītē jābūt iekļautai šādai svarīgākajai informācijai:

- ar imūnsistēmu saistīto nevēlamo blakusparādību galveno pazīmju un simptomu apraksts;
- informācija par to, cik svarīgi ir nekavējoties informēt ārstējošo ārstu/medmāsu, ja rodas vai pastiprinās simptomi un cik svarīgi ir nemēģināt tos ārstēt pašam;
- informācija par to, cik svarīgi ir vienmēr nēsāt līdzī pacienta kartīti un uzrādīt to, apmeklējot jebkuru citu veselības aprūpes speciālistu, kurš nav parakstījis šīs zāles (piemēram, neatliekamās veselības aprūpes speciālistiem);
- JEMPERLI parakstījušā ārsta kontaktinformācija un brīdinājums veselības aprūpes speciālistiem jebkurā laikā, tai skaitā neatliekamā situācijā, ka pacients lieto JEMPERLI.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

JEMPERLI 500 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
dostarlimabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens 10 ml flakons sterila koncentrāta satur 500 mg dostarlimaba.
Viens ml sterila koncentrāta satur 50 mg dostarlimaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: trinātrijs citrāta dihidrāts; citronskābes monohidrāts; L-arginīna hidrohlorīds; nātrijs hlorīds; polisorbāts 80; ūdens injekcijām.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons pa 10 ml (500 mg)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Informāciju par sagatavoto zāļu derīguma termiņu skatīt lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1538/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

JEMPERLI 500 mg sterils koncentrāts
dostarlimabum
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10 ml (500 mg)

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

JEMPERLI 500 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *dostarlimabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ārsts Jums izsniegs pacienta kartīti. JEMPERLI terapijas laikā nēsājiet šo kartīti līdzi.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir JEMPERLI un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms JEMPERLI lietošanas
3. Kā JEMPERLI ievada
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt JEMPERLI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir JEMPERLI un kādam nolūkam to lieto

JEMPERLI satur aktīvo vielu dostarlimabu, kas ir *monoklonāla antivielā* – olbaltumvielas veids, kas veidots tā, lai organismā atpazītu specifisku mērķa vielu un tai piesaistītos.

JEMPERLI darbojas, palīdzot imūnajai sistēmai cīnīties ar vēzi.

JEMPERLI lieto pieaugušajiem, lai ārstētu vēzi, ko sauc par *endometrija vēzi* (dzemdes gļotādas vēzi). Šīs zāles ievada, kad vēzis ir pirmoreiz diagnosticēts, ir izplatījies, nav izoperējams vai ir progresējis iepriekšējās terapijas laikā vai pēc tās.

JEMPERLI var lietot kombinācijā ar citām pretvēža zālēm. Ir svarīgi, lai Jūs izlasītu arī citu pretvēža zāļu lietošanas instrukcijas, kuras Jūs varētu saņemt. Ja Jums ir kādi jautājumi par šīm zālēm, jautājiel savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms JEMPERLI lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt JEMPERLI šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret dostarlimabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms JEMPERLI ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums ir:

- ļoti izteikti ādas izsitumi vai lobīšanās, pūslīši uz ādas un/vai čūlas mutē;
- imūnās sistēmas traucējumi;
- plaušu darbības vai elpošanas traucējumi;
- aknu vai nieru darbības traucējumi;
- jebkādi citi medicīniski traucējumi.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā – JEMPERLI jālieto īpaši piesardzīgi

Šo zāļu lietošana var izraisīt nopietnas ādas reakcijas. Ja pamanāt kādu no 4. punktā aprakstītajiem ar šīm nopietnajām ādas reakcijām saistītajiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet JEMPERLI lietošanu un vērsieties pēc medicīniskas palīdzības.

Simptomi, kuriem Jums ir jāpievērš uzmanība

JEMPERLI var izraisīt nopietnas blakusparādības, kuras dažkārt var būt bīstamas dzīvībai un izraisīt nāvi. Šīs blakusparādības var rasties jebkurā brīdī ārstēšanas laikā vai pat pēc ārstēšanas beigām. Jums vienlaicīgi var būt vairāk nekā viena blakusparādība.

Jums ir jāpievērš uzmanība iespējamajiem simptomiem, lai ārsts nepieciešamības gadījumā Jums var nozīmēt blakusparādību ārstēšanu.

➔ **Izlasiet informāciju** 4. punkta sadaļā "Nopietnu blakusparādību simptomi". Ja Jums ir kādi jautājumi vai bažas, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Bērni un pusaudži

JEMPERLI nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. JEMPERLI drošums un efektivitāte šajā vecuma grupā nav pierādīta.

Citas zāles un JEMPERLI

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojusi vai varētu lietot.

Dažas zāles var ietekmēt JEMPERLI iedarbību:

- zāles, kas nomāc imūno sistēmu – piemēram, *kortikosteroīdi*, piemēram, prednizons.

➔ **Pastāstiet ārstam**, ja lietojat kādas no šīm zālēm.

Taču, saņemot ārstēšanu ar JEMPERLI, ārsts Jums var nozīmēt kortikosteroīdus iespējamo blakusparādību mazināšanai.

Grūtniecība

- **Jums nedrīkst ievadīt JEMPERLI, ja esat grūtniece**, izņemot gadījumus, kad ārsts Jums to ir īpaši ieteicis.
- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar ārstu.
- JEMPERLI var kaitīgi iedarboties uz Jūsu vēl nedzimušo bērnu vai izraisīt tā nāvi.
- Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, Jums JEMPERLI terapijas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas ir jālieto efektīva **kontracepcija**.

Barošana ar krūti

- Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu ievadīšanas **konsultējieties ar ārstu**.
- **Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti** terapijas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās JEMPERLI devas ievadīšanas.
- Nav zināms, vai JEMPERLI aktīvā viela izdalās mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka JEMPERLI ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Taču, ja Jums rodas blakusparādības, kas ietekmē Jūsu spēju koncentrēties un reaģēt, Jums jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus.

JEMPERLI satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 2 mg polisorbāta 80 katrā devā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

JEMPERLI satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir "nātriju nesaturošas". Taču pirms ievadīšanas JEMPERLI sajauc ar šķīdumu, kura sastāvā var būt nātrijs. Ja Jūs ievērojat diētu ar zemu sāls saturu, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā JEMPERLI ievada

JEMPERLI Jums ievadīs slimnīcā vai klīnikā vēža ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Ja JEMPERLI lieto vienu pašu, tā ieteicamā deva ir 500 mg ik pēc 3 nedēļām, 4 devas, pēc tam visas turpmākās devas ir 1000 mg ik pēc 6 nedēļām.

Ja JEMPERLI lieto kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu, ieteicamā JEMPERLI deva ir 500 mg ik pēc 3 nedēļām, šādi saņemot 6 devas, bet turpmāk lieto 1000 mg devu ik pēc 6 nedēļām.

Ārsts ievadīs Jums JEMPERLI pilienu veidā vēnā (*intravenozas infūzijas veidā*) aptuveni 30 minūšu laikā.

Ārsts nolems, cik ārstēšanas cikli Jums ir nepieciešami.

Ja esat aizmirsusi par JEMPERLI ievadīšanas apmeklējumu

➔ **Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai slimnīcu**, lai vienotos par citu apmeklējuma laiku.

Ļoti svarīgi, lai Jūs neizlaistu šo zāļu devu.

Ja pārtraucat saņemt JEMPERLI

Ārstēšanas pārtraukšana var apturēt zāļu iedarbību. Nepārtrauciet ārstēšanu ar JEMPERLI, ja neesat to pārrunājusi ar savu ārstu.

Pacienta kartīte

Šajā lietošanas instrukcijā iekļautā svarīgā informācija ir pieejama pacienta kartītē, kuru Jums izsniedzis ārsts. Svarīgi, lai Jūs saglabātu šo pacienta kartīti un parādītu to savam partnerim vai aprūpētājiem.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas, un Jums jāzina, kuriem simptomiem ir jāpievērš uzmanība.

Nopietnu blakusparādību simptomi

JEMPERLI var izraisīt nopietnas blakusparādības. Ja Jums rodas simptomi, **Jums pēc iespējas ātrāk jāinformē ārsts vai medmāsa**. Ārsts Jums var nozīmēt citas zāles nopietnāku komplikāciju novēršanai un simptomu mazināšanai. Ārsts var nolemt, ka Jums ir jāizlaiž JEMPERLI deva vai pilnīgi jāpārtrauc šo zāļu lietošana.

Stāvokļi	Iespējamie simptomi
Plaušu iekaisums (<i>pneimonīts</i>)	- elpas trūkums - sāpes krūtīs - pirmreizējs klepus vai klepus pastiprināšanās

Stāvokļi	Iespējamie simptomi
Zarnu iekaisums (<i>kolīts, enterīts; kuņģa un zarnu trakta vaskulīts</i>)	• caureja vai biežāka vēdera izeja nekā parasti • melnas, darvai līdzīgas, lipīgas fekāles; asinis vai gļotas fekāles • stipras sāpes vēderā vai jutīgums • slikta dūša, vemšana
Barības vada un kuņģa iekaisums (<i>ezofagīts, gastrīts</i>)	• apgrūtināta rīšana • samazināta ēstgriba • dedzinoša sajūta krūškurvī (grēmas) • sāpes krūškurvī vai vēdera augšdaļā • slikta dūša, vemšana
Aknu iekaisums (<i>hepatīts</i>)	• slikta dūša, vemšana • ēstgribas zudums • sāpes vēdera labajā pusē • ādas vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā • tumšas krāsas urīns • vieglāka asiņošanas vai zilumu rašanās nekā parasti
Iekšējās sekrēcijas dziedzeru iekaisums (<i>īpaši vairogdziedzeris, hipofīze, virsnieres, aizkuņģa dziedzeris</i>)	• ātra sirdsdarbība • ķermeņa masas zudums vai palielināšanās • pastiprināta svīšana • matu izkrišana • aukstuma sajūta • aizcietējums • sāpes vēderā • zemāka balss • muskuļu sāpes • reibonis vai ģībonis • galvassāpes, kas neizzūd, vai neparastas galvassāpes
1. tipa cukura diabēts, ieskaitot diabētisko ketoacidozi (skābi asinīs, kas veidojas diabēta gadījumā)	• spēcīgākas nekā parasti slāpes vai izsalkums • nepieciešamība biežāk nekā parasti urinēt, tai skaitā naktī • ķermeņa masas mazināšanās • slikta dūša, vemšana • sāpes vēderā • nogurums • neparasta miegainība • grūtības skaidri domāt • salda elpa vai elpa ar augļu aromātu • dziļa vai ātra elpošana
Nieru iekaisums (<i>nefrīts</i>)	• urīna daudzuma vai krāsas izmaiņas • potīšu pietūkums • ēstgribas zudums • asinis urīnā
Ādas iekaisums (<i>pemfigoīds, Stīvensa-Džonsona sindroms</i>)	• izsitumi, nieze, pūslīšu veidošanās uz ādas • sarkani, nepiepacelti, mērķim līdzīgi vai aplveida plankumi uz rumpja, bieži ar pūslīšiem centrā, ādas lobīšanās, čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs; pirms šiem nopietnajiem ādas izsitumiem ir iespējams drudzis un gripai līdzīgi simptomi
Sirds muskuļa iekaisums (<i>miokardīts</i>)	• apgrūtināta elpošana • reibonis vai ģībšana • drudzis • sāpes un spiedoša sajūta krūškurvī • gripai līdzīgi simptomi

Stāvokļi	Iespējamie simptomi
Galvas smadzeņu un nervu sistēmas iekaisums (<i>miastēniskais sindroms/myasthenia gravis, Gijēna-Barē sindroms, encefalīts</i>)	• kakla stīvums • galvassāpes • drudzis, drebuļi • vemšana • acu jutība pret gaismu • acu muskuļu vājums, plakstiņu noslīdējums • sausas acis un redzes miglošanās • apgrūtināta rīšana, sausa mute • runas traucējumi • apjukums un miegainība • reibonis • nejutīgums, dedzināšanas, tirpšanas vai durstīšanas sajūta plaukstās un pēdās • sāpes • muskuļu smelgšana • apgrūtināta iešana vai priekšmetu celšana • patoloģisks sirds ritms/ātrums vai asinsspiediens
Muguras smadzeņu iekaisums (<i>mielīts</i>)	• sāpes • nejutīgums • tirpšana vai roku un kāju vājums • urīnpūšļa un zarnu darbības traucējumi, tai skaitā nepieciešamība urinēt biežāk, urīna nesaturēšana, apgrūtināta urinēšana un aizcietējums
Acu iekaisums	• redzes izmaiņas
Citu orgānu iekaisums	• stipras vai pastāvīgas sāpes muskuļos vai locītavās • stiprs muskuļu vājums • pietūkušas vai aukstas plaukstas vai pēdas • noguruma sajūta

Ar infūziju saistītas reakcijas

Dažiem cilvēkiem infūzijas laikā var būt alerģijai līdzīgas reakcijas. Tās parasti attīstās dažu minūšu vai stundu laikā, taču var rasties līdz 24 stundām pēc ārstēšanas.

Simptomi var būt:

- elpas trūkums vai sēkšana;
- nieze vai izsitumi;
- pietvīkums;
- reibonis;
- drebuļi vai trīce;
- drudzis;
- asinsspiediena pazemināšanās (ģīboņa tuvošanās sajūta).

Transplantēta norobežota orgāna atgrūšana un citas komplikācijas, tai skaitā transplantāta reakcijas pret saimnieku slimība (GvHD) cilvēkiem, kuriem veikta kaulu smadzeņu (cilmes šūnu) transplantācija ar donora cilmes šūnām (allogēna transplantācija). Šīs komplikācijas var būt nopietnas un izraisīt nāvi. Šīs komplikācijas var rasties, ja Jums ir veikta transplantācija vai nu pirms, vai pēc ārstēšanas ar JEMPERLI. Veselības aprūpes speciālists kontrolēs, vai Jums nerodas šīs komplikācijas.

➔ Ja domājat, ka Jums varētu būt reakcija, **nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības.**

Lietojot tikai JEMPERLI, novērotas šādas blakusparādības.

Ļoti biežas blakusparādības – (var skart **vairāk nekā 1 no 10** cilvēkiem):

- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (*anēmija*);
- pavājināta vairogdziedzerā darbība;
- caureja; slikta dūša; vemšana;
- ādas apsārtums vai izsitumi; pūšļu veidošanās uz ādas vai gļotādām; ādas nieze;
- locītavu sāpes;
- augsta ķermeņa temperatūra; drudzis;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs.

➔ Iespējamo nopietno blakusparādību simptomus **skatīt** iepriekš **tabulā**.

Biežas blakusparādības – (var skart **ne vairāk kā 1 no 10** cilvēkiem):

- pārmērīgi aktīvs vairogdziedzeris;
- samazināta virsnieru hormonu sekrēcija (*virsnieru mazspēja*);
- plaušu iekaisums;
- resnās zarnas gļotādas iekaisums;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums;
- kuņģa iekaisums;
- aknu iekaisums;
- muskuļu sāpes;
- drebuļi;
- reakcija uz infūziju;
- paaugstināta jutības reakcija pret infūziju.

➔ Iespējamo nopietno blakusparādību simptomus **skatīt** iepriekš **tabulā**.

Retākas blakusparādības – (var skart **ne vairāk kā 1 no 100** cilvēkiem):

- galvas smadzeņu iekaisums;
- sarkano asins šūnu sabrukums (autoimūna hemolītiskā anēmija);
- galvas smadzeņu pamatnē esošās hipofīzes iekaisums;
- vairogdziedzerā iekaisums;
- 1. tipa cukura diabēts vai diabēta komplikācijas (*diabētiska ketoacidoze*);
- barības vada iekaisums;
- ādas iekaisums (*pemfigoīds, Stīvensa-Džonsona sindroms*);
- stāvoklis, kura gadījumā muskuļi kļūst vāji un strauji nogurst (*myasthenia gravis*);
- locītavu iekaisums;
- muskuļu iekaisums;
- acs – varavīksnienes (acs krāsainās daļas) un ciliārā ķermeņa (ap varavīksneni esošās acs daļas) iekaisums;
- nieru iekaisums.

➔ Iespējamo nopietno blakusparādību simptomus **skatīt** iepriekš **tabulā**.

Citas blakusparādības, par kurām ir ziņots (biežums nav zināms):

- celiakija (raksturo tādi simptomi kā sāpes vēderā, caureja un vēdera uzpūšanās pēc glutēnu saturošu produktu lietošanas uzturā);
- aizkuņģa dziedzera ražoto enzīmu trūkums vai daudzuma samazināšanās (*aizkuņģa dziedzera eksokrīnā mazspēja*).

Lietojot JEMPERLI kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu, ir saņemti ziņojumi par turpmāk uzskaitītajām blakusparādībām.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties **vairāk nekā 1 no 10** cilvēkiem):

- pazemināta vairogdziedzerā aktivitāte;
- izsitumi uz ādas;

- ādas sausums;
- augsta temperatūra, drudzis;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs.

➔ Iespējamo būtisko blakusparādību simptomus **skatīt** iepriekš **tabulā**.

Biežas blakusparādības (var rasties **līdz 1 no 10** cilvēkiem):

- pārmērīgi aktīvs vairogdziedzeris;
- plaušu iekaisums;
- zarnas (*resnās zarnas*) gļotādas iekaisums;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums.

➔ Iespējamo būtisko blakusparādību simptomus **skatīt** iepriekš **tabulā**.

Retākas blakusparādības (var rasties **līdz 1 no 100** cilvēkiem):

- vairogdziedzera iekaisums;
- samazināta virsnieru hormonu sekrēcija (*virsnieru mazspēja*);
- 1. tipa cukura diabēts;
- traucējumi, kuru gadījumā muskuļi kļūst vāji un strauji iestājas muskuļu nespēks (*miastēniskais sindroms*);
- nervu iekaisums, kas var izraisīt sāpes, nejutīgumu, muskuļu vājumu un apgrūtināt staigāšanu (*Gijēna-Barē sindroms*);
- sirds muskuļa iekaisums;
- kuņģa iekaisums;
- barības vada, kuņģa vai zarnu asinsvadu iekaisums;
- acs iekaisums;
- locītavu iekaisums;
- muskuļu iekaisums;
- iekaisums visā ķermenī.

➔ Iespējamo būtisko blakusparādību simptomus **skatīt** iepriekš **tabulā**.

Citas blakusparādības, par kurām ir ziņots (biežums nav zināms):

- celiakija (raksturo tādi simptomi kā sāpes vēderā, caureja un vēdera uzpūšanās pēc glutēnu saturošu produktu lietošanas uzturā);
- aizkuņģa dziedzera ražoto enzīmu trūkums vai daudzuma samazināšanās (*aizkuņģa dziedzera eksokrīnā mazspēja*).

➔ Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, **pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu vai medmāsu.**

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt JEMPERLI

JEMPERLI Jums ievadīs slimnīcā vai klīnikā, un par šo zāļu uzglabāšanu būs atbildīgi veselības aprūpes speciālisti.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Ja sagatavotais šķīdums netiek izlietots uzreiz, to drīkst uzglabāt 2°–8°C temperatūrā līdz 24 stundām ilgi vai 6 stundas istabas temperatūrā (līdz 25°C) no sagatavošanas/atšķaidīšanas brīža līdz ievadīšanas beigām.

Nelietot, ja šīs zāles satur redzamas daļiņas.

Neglabāt neizlietotās zāles atkārtotai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko JEMPERLI satur

- Aktīvā viela ir dostarlimabs.
- Viens 10 ml flakons koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts) satur 500 mg dostarlimaba.
- Viens ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 50 mg dostarlimaba).
- Citas sastāvdaļas ir trinātrijs citrāta dihidrāts (E331); citronskābes monohidrāts (E330); L-arginīna hidrohlors; nātrijs hlorīds; polisorbāts 80 (E433) un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu).

JEMPERLI ārējais izskats un iepakojums

JEMPERLI ir dzidrs vai mazliet opalescējošs, bezkrāsains līdz dzeltens šķīdums, kas praktiski nesatur redzamas daļiņas.

Tas ir pieejams kastītēs pa vienam stikla flakonam.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Šķīduma infūzijām sagatavošana/atšķaidīšana, uzglabāšana un ievadīšana:

- pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai parenterāli ievadāmās zāles nesatur daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa. JEMPERLI ir mazliet duļķains bezkrāsains līdz dzeltens šķīdums. Ja ir redzamas daļiņas, flakons ir jāiznīcina;
- JEMPERLI ir saderīgs ar i.v. infūzijas maisu, kas izgatavots no polivinilhlorīda (PVH) ar vai bez di-(2-etilheksil) ftalāta (DEHP), etilēnvinilacetāta, polietilēna (PE), polipropilēna (PP) vai poliolefīna maisījuma (PP+PE), un PP šļirci;
- lai iegūtu 500 mg devu, no flakona jāatvelk 10 ml JEMPERLI, un tas jāpārnes uz intravenozo maisu, kurā ir 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām vai 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdums injekcijām. Atšķaidītā šķīduma galīgajai koncentrācijai jābūt no 2 mg/ml līdz 10 mg/ml. Kopējais infūzijas šķīduma tilpums nedrīkst pārsniegt 250 ml. Pirms JEMPERLI tilpuma pievienošanas i.v. infūzijas maisam, nepieciešams no maisa atvilkt atbilstošu šķīdinātāja tilpumu.
 - Piemēram, sagatavojot 500 mg devu 250 ml šķīduma intravenozās infūzijas maisā, 2 mg/ml koncentrācijas sasniegšanai no 250 ml tilpuma maisa jāatvelk 10 ml šķīduma. Pēc tam no flakona jāatvelk un uz maisu ar šķīdumu i.v. infūzijai jāpārnes 10 ml JEMPERLI;
- lai iegūtu 1 000 mg devu, no diviem flakoniem jāatvelk pa 10 ml (kopā 20 ml) JEMPERLI, un tas jāpārnes uz intravenozo maisu, kurā ir 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām vai 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdums injekcijām. Atšķaidītā šķīduma galīgajai koncentrācijai jābūt no 4 mg/ml līdz 10 mg/ml. Kopējais infūzijas šķīduma tilpums nedrīkst pārsniegt 250 ml. Pirms JEMPERLI tilpuma pievienošanas i.v. infūzijas maisam no maisa nepieciešams atvilkt atbilstošu šķīdinātāja tilpumu.
 - Piemēram, sagatavojot 1000 mg devu 250 ml šķīduma intravenozās infūzijas maisā, 4 mg/ml koncentrācijas sasniegšanai no 250 ml tilpuma maisa jāatvelk 20 ml šķīduma. Pēc tam no katra flakona jāatvelk pa 10 ml JEMPERLI un uz maisu ar šķīdumu i.v. infūzijai jāpārnes kopā 20 ml;
- atšķaidīto šķīdumu samaisīt, viegli apgrozot. Nekrītīt sagatavoto infūziju maisu. Iznīcināt flakonā atlikušo neizlietoto daļu;
- līdz sagatavošanas laikam uzglabāt oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas. Sagatavoto devu var uzglabāt:
 - istabas temperatūrā līdz 25°C ne ilgāk par 6 stundām no atšķaidīšanas brīža līdz infūzijas pabeigšanai;

- ledusskapī 2°C - 8°C temperatūrā ne ilgāk par 24 stundām no atšķaidīšanas brīža līdz infūzijas pabeigšanai. Glabājot ledusskapī, pirms ievadīšanas jāļauj atšķaidītajam šķīdumam sasilt līdz istabas temperatūrai; • JEMPERLI jāievada veselības aprūpes speciālistam 30 minūšu laikā intravenozas infūzijas veidā, izmantojot intravenozu infūziju sūkni;
• Caurulītēm jābūt izgatavotām no PVH, silikona ar platīna pārklājumu vai PP, savienotājiem jābūt izgatavotiem no PVH vai polikarbonāta, un adatām no nerūsējoša tērauda; • JEMPERLI ievadīšanas laikā jāizmanto 0,2 vai 0,22 mikronu infūzijas sistēmā integrēts poliētersulfona (PES) filtrs; • JEMPERLI nedrīkst ievadīt vienmomenta intravenozas vai <i>bolus</i> injekcijas veidā; • neievadīt vienlaicīgi citas zāles caur to pašu infūziju sistēmu. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.