

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

JEMPERLI 500 mg koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s 10 ml koncentráta na infúzny roztok obsahuje 500 mg dostarlimabu.

Každý ml koncentráta na infúzny roztok obsahuje 50 mg dostarlimabu.

Dostarlimab je humanizovaná monoklonálna protilátka (*monoclonal antibody*, mAb) podtriedy imunoglobulín G4 (IgG4) proti proteínovému receptoru programovanej bunkovej smrti-1 (*programmed cell death protein-1*, PD-1), ktorá je vyrobená technológiou rekombinantnej DNA v cicavčích bunkách vaječníkov čínskeho škrečka (*Chinese hamster ovary*, CHO).

Pomocné látky so známym účinkom

2 mg polysorbátu 80 v každej jednotke dávkovania.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Číry až mierne opalescenčný, bezfarebný až žltý roztok, v podstate bez viditeľných častíc.

Koncentrát na infúzny roztok má pH približne 6,0 a osmolalitu približne 300 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

JEMPERLI je indikovaný v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom na liečbu prvej línie dospelých pacientok s primárne pokročilým alebo recidivujúcim karcinómom endometria (*endometrial cancer*, EC), a ktoré sú indikované na systémovú liečbu.

JEMPERLI je indikovaný v monoterapii na liečbu dospelých pacientok s recidivujúcim alebo pokročilým EC s deficientným systémom opravy chybného párovania báz (*mismatch repair deficient*, dMMR)/s vysokým stupňom mikrosatelitovej nestability (*microsatellite instability-high*, MSI-H), ktorý progredoval počas predchádzajúcej liečby režimom obsahujúcim platinu alebo po nej.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musia začať a viesť lekári špecialisti, ktorí majú skúsenosti s liečbou rakoviny.

Prítomnosť dMMR/MSI-H statusu v nádore má byť stanovená pomocou validovaných testovacích metód, akými sú IHC, PCR alebo NGS* (informácie o testoch použitých v štúdiách, pozri časť 5.1).

*IHC = imunohistochemická analýza (*immunohistochemistry*); PCR = polymerázová reťazová reakcia (*polymerase chain reaction*); NGS = sekvenovanie novej generácie (*next-generation sequencing*).

Dávkovanie

JEMPERLI v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom

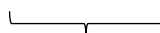
Ak sa JEMPERLI podáva v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom, riad'te sa úplnými informáciami o predpisovaní liekov v kombinovanej liečbe (pozri tiež časť 5.1).

Odporúčaná dávka je 500 mg dostarlimabu raz za 3 týždne v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom raz za 3 týždne počas 6 cyklov, po ktorých nasleduje podávanie 1 000 mg dostarlimabu v monoterapii raz za 6 týždňov počas všetkých nasledujúcich cyklov.

Dávkovacia schéma pre kombináciu s karboplatinou a paklitaxelom je uvedená v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Dávkovacia schéma pre JEMPERLI v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom

	500 mg raz za 3 týždne v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom ^a (1 cyklus = 3 týždne)						1000 mg raz za 6 týždňov ako monoterapia až do progresie ochorenia, alebo do vzniku neprijateľnej toxicity alebo po dobu až 3 rokov (1 cyklus = 6 týždňov)			
Cyklus	1. cyklus	2. cyklus	3. cyklus	4. cyklus	5. cyklus	6. cyklus	7. cyklus	8. cyklus	9. cyklus	Pokračujte v podávaní Q6W
Týždeň	1	4	7	10	13	16	19	25	31	



3 týždne medzi 6. cyklom a 7. cyklom

^a Dostarlimab podávajúte pred karboplatinou a paklitaxelom v ten istý deň.

Podávanie dostarlimabu má pokračovať podľa odporúčanej schémy až do progresie ochorenia alebo do vzniku neprijateľnej toxicity, alebo do uplynutia 3 rokov (pozri časť 5.1).

JEMPERLI v monoterapii

Odporúčaná dávka v monoterapii je 500 mg dostarlimabu raz za 3 týždne počas 4 cyklov, po ktorých nasleduje podávanie 1 000 mg raz za 6 týždňov počas všetkých nasledujúcich cyklov.

Dávkovacia schéma pre monoterapiu je uvedená v tabuľke 2.

Tabuľka 2. Dávkovacia schéma pre JEMPERLI v monoterapii

	500 mg raz za 3 týždne (1 cyklus = 3 týždne)				1 000 mg raz za 6 týždňov (Q6W) až do progresie ochorenia alebo do vzniku neprijateľnej toxicity (1 cyklus = 6 týždňov)			
Cyklus	1. cyklus	2. cyklus	3. cyklus	4. cyklus	5. cyklus	6. cyklus	7. cyklus	Pokračujte v podávaní Q6W
Týždeň	1	4	7	10	13	19	25	



3 týždne medzi 4. cyklom a 5. cyklom

V podávaní dostarlimabu sa má pokračovať podľa odporúčanej schémy až do progresie ochorenia alebo do vzniku neprijateľnej toxicity (pozri časť 5.1).

Úpravy dávky

Zníženie dávky sa neodporúča. V závislosti od individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti môže byť potrebné odložiť podanie dávky alebo ukončiť podávanie lieku. Odporúčané úpravy pri manažmente nežiaducich reakcií sú uvedené v tabuľke 3.

Podrobné usmernenia týkajúce sa manažmentu imunitne podmienených nežiaducich reakcií a reakcií súvisiacich s infúziou sú uvedené v časti 4.4.

Tabuľka 3. Odporúčané úpravy dávky lieku JEMPERLI		
Imunitne podmienené nežiaduce reakcie	Stupeň závažnosti^a	Úprava dávky
Kolitída	2. alebo 3.	Pozastavte podávanie lieku. Liek znovu začnite podávať, keď sa toxicita zmierni na 0. alebo 1. stupeň
	4.	Podávanie lieku natrvalo ukončíte.
Hepatitída	2. stupeň s hladinou AST ^b alebo ALT ^c > 3- až 5-násobok ULN ^d alebo s hladinou celkového bilirubínu > 1,5- až 3-násobok ULN	Pozastavte podávanie lieku. Liek znovu začnite podávať, keď sa toxicita zmierni na 0. alebo 1. stupeň.
	≥ 3. stupeň s hladinou AST alebo ALT > 5-násobok ULN alebo s hladinou celkového bilirubínu > 3-násobok ULN	Podávanie lieku natrvalo ukončíte (pozri výnimku uvedenú nižšie) ^e .
Diabetes mellitus 1. typu (T1DM)	3. alebo 4. (hyperglykémia)	Pozastavte podávanie lieku. Liek znovu začnite podávať, keď sú pacientky vhodným spôsobom liečené a keď sú klinicky a metabolicky stabilizované.
Hypofyzitída alebo adrenálna insuficiencia	2., 3 alebo 4.	Pozastavte podávanie lieku. Liek znovu začnite podávať, keď sa toxicita zmierni na 0. alebo 1. stupeň. Podávanie lieku natrvalo ukončíte pri opakovanom výskyte alebo zhoršení počas adekvátnej hormonálnej liečby.
Hypotyreóza alebo hypertyreóza	3. alebo 4.	Pozastavte podávanie lieku. Liek znovu začnite podávať, keď sa toxicita zmierni na 0. alebo 1. stupeň.
Pneumonitída	2.	Pozastavte podávanie lieku. Liek znovu začnite podávať, keď sa toxicita zmierni na 0. alebo 1. stupeň. Ak sa znovu vyskytne pneumonitída 2. stupňa, podávanie lieku natrvalo ukončíte.
	3. alebo 4.	Podávanie lieku natrvalo ukončíte.
Nefritída	2.	Pozastavte podávanie lieku. Liek znovu začnite podávať, keď sa toxicita zmierni na 0. až 1. stupeň.
	3. alebo 4.	Podávanie lieku natrvalo ukončíte.

Tabuľka 3. Odporúčané úpravy dávky lieku JEMPERLI		
Imunitne podmienené nežiaduce reakcie	Stupeň závažnosti ^a	Úprava dávky
Exfoliatívne dermatologické ochorenia (napr. SJS ^f , TEN ^g , DRESS ^h)	Podozrenie	Pozastavte podávanie lieku pri akomkoľvek stupni. Liek znovu začnite podávať, ak ochorenie nie je potvrdené a keď sa toxicita zmierni na 0. alebo 1. stupeň.
	Potvrdené	Podávanie lieku natrvalo ukončíte.
Myokarditída	2., 3. alebo 4.	Podávanie lieku natrvalo ukončíte.
Závažné neurologické toxicity (myastenický syndróm/myasténia gravis, Guillainov-Barrého syndróm, encefalitída, transverzálna myelitída)	2., 3. alebo 4.	Podávanie lieku natrvalo ukončíte.
Ďalšie imunitne podmienené nežiaduce reakcie (zahŕňajúce, nie však výlučne, myozitídu, sarkoidózu, autoimunitnú hemolytickú anémiu, pankreatitídu, iridocyklitídu, uveitídu, diabetickú ketoacidózu, artralgiu, rejekciu transplantovaného solídneho orgánu, reakciu štep proti hostiteľovi)	3.	Pozastavte podávanie lieku. Liek znovu začnite podávať, keď sa toxicita zmierni na 0. alebo 1. stupeň.
	4.	Podávanie lieku natrvalo ukončíte.
Opakovaný výskyt imunitne podmienených nežiaducich reakcií po ich zmiernení na ≤ 1. stupeň (okrem pneumonitídy, pozri vyššie)	3. alebo 4.	Podávanie lieku natrvalo ukončíte.
Ďalšie nežiaduce reakcie	Stupeň závažnosti ^a	Úprava dávky
Reakcie súvisiace s infúziou	2.	Pozastavte podávanie lieku. Ak príznaky odznejú do 1 hodiny od prerušenia podávania infúzie, liek sa môže znovu začať podávať 50 % rýchlosťou oproti pôvodnej rýchlosti infúzie, alebo sa môže znovu začať podávať, keď príznaky odznejú po podaní premedikácie. Ak sa znova vyskytnú reakcie 2. stupňa po podaní adekvátnej premedikácie, podávanie lieku natrvalo ukončíte.
	3. alebo 4.	Podávanie lieku natrvalo ukončíte.

^a Stupne toxicity sú definované podľa Všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) Národného onkologického inštitútu (*National Cancer Institute*), verzia 5.0.

^b AST = aspartátaminotransferáza

^c ALT = alanínaminotransferáza

^d ULN = horná hranica referenčného rozpätia (*upper limit of normal*)

^e U pacientok s metastázami v pečeni, u ktorých je už pri začatí liečby prítomné zvýšenie hladiny AST alebo ALT 2. stupňa, sa má liečba ukončiť, ak sa hladina AST alebo ALT zvýši o $\geq 50\%$ v porovnaní s východiskovou hladinou a toto zvýšenie pretrváva minimálne 1 týždeň

^f SJS = Stevensov-Johnsonov syndróm

^g TEN = toxická epidermálna nekrolýza

^h DRESS = lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*).

Karta pacientky

Všetci lekári, ktorí predpisujú JEMPERLI, majú pacientky informovať o karte pacientky, na ktorej je vysvetlené, čo majú robiť, ak sa u nich vyskytne akýkoľvek príznak imunitne podmienených nežiaducich reakcií. Lekár poskytne kartu pacientky každej pacientke.

Osobitné populácie

Staršie pacientky

U pacientok, ktoré sú vo veku 65 rokov alebo staršie, sa neodporúča žiadna úprava dávky.

K dispozícii sú obmedzené klinické údaje o použití dostarlimabu u pacientok vo veku 75 rokov alebo starších (pozri časť 5.1).

Porucha funkcie obličiek

U pacientok s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávky. K dispozícii sú obmedzené údaje týkajúce sa pacientok a pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pacientok a pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek, ktorí podstupujú dialýzu (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientok s miernou poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky. K dispozícii sú obmedzené údaje týkajúce sa pacientok a pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene a nie sú žiadne údaje týkajúce sa pacientok a pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku JEMPERLI u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

JEMPERLI je určený iba na intravenóznou infúziu. JEMPERLI sa má podávať intravenóznou infúziou pomocou intravenózne infúzne pumpy počas 30 minút.

JEMPERLI sa nesmie podávať formou intravenózne pretlakovej infúzie (tzv. *i.v. push*) ani intravenózne bolusovej injekcie.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať obchodný názov a číslo šarže podaného lieku.

Imunitne podmienené nežiaduce reakcie

Imunitne podmienené nežiaduce reakcie, ktoré môžu byť závažné alebo fatálne, sa môžu vyskytnúť u pacientok liečených protilátkami, ktoré blokujú dráhu proteínového receptora programovanej bunkovej smrti-1/ligandu pre receptor programovanej bunkovej smrti-1 (PD-1/PD-L1), vrátane dostarlimabu. Hoci sa imunitne podmienené nežiaduce reakcie zvyčajne vyskytujú počas liečby protilátkami blokujúcimi PD-1/PD-L1, príznaky sa môžu objaviť aj po ukončení liečby. Imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa môžu vyskytnúť v akomkoľvek orgáne alebo tkanive a v rovnakom čase môžu postihovať viac ako jeden orgánový systém. Dôležité imunitne podmienené nežiaduce reakcie uvedené v tejto časti nezahŕňajú všetky možné závažné a fatálne imunitne podmienené reakcie.

Skoré odhalenie a liečba imunitne podmienených reakcií sú nevyhnutné pre zaistenie bezpečného používania protilátok blokujúcich PD-1/PD-L1. U pacientok sa má sledovať výskyt príznakov a prejavov imunitne podmienených nežiaducich reakcií. Hematologické a biochemické vyšetrenia vrátane pečenných a obličkových testov a funkčných vyšetrení štítnej žľazy sa majú vykonať pred začiatkom liečby a v pravidelných intervaloch počas liečby. V prípade podozrenia na imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa má zaistiť adekvátne vyšetrenie vrátane konzultácie so špecialistom.

V závislosti od závažnosti nežiaducej reakcie sa má liečba dostarlimabom pozastaviť alebo natrvalo ukončiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi (1 až 2 mg/kg/deň prednizónu alebo ekvivalentu) alebo iná vhodná liečba (pozri nižšie a časť 4.2). Po zlepšení na ≤ 1. stupeň sa má začať s vysadzovaním kortikosteroidov postupným znižovaním dávky počas obdobia 1 mesiaca alebo ešte dlhšie. U pacientok, u ktorých nie je možné dostať imunitne podmienené nežiaduce reakcie pod kontrolu použitím kortikosteroidov, sa na základe obmedzených údajov z klinických štúdií môže zvážiť podávanie iných systémových imunosupresív. Pri endokrinopatiách sa má v prípade potreby nasadiť hormonálna substitučná liečba.

Liečba dostarlimabom sa má natrvalo ukončiť pri opakovanom výskyte akejkoľvek imunitne podmienenej nežiaducej reakcie 3. stupňa a pri akejkoľvek imunitne podmienenej nežiaducej reakcie 4. stupňa toxicity okrem endokrinopatií, ktoré sú udržiavané pod kontrolou hormonálnou substitúciou, a pokiaľ to nie je inak špecifikované v tabuľke 3.

Imunitne podmienená pneumonitída

U pacientok, ktoré dostávali dostarlimab, bola hlásená pneumonitída (pozri časť 4.8). U pacientok sa má sledovať výskyt prejavov a príznakov pneumonitídy. V prípade podozrenia na pneumonitídu je potrebné potvrdiť ju rádiografickým vyšetrením a vylúčiť iné príčiny. Pacientky majú byť manažované úpravami liečby dostarlimabom a kortikosteroidmi (pozri časť 4.2).

Imunitne podmienená kolitída

Dostarlimab môže spôsobiť imunitne podmienenú kolitídu (pozri časť 4.8). U pacientok sa má sledovať výskyt prejavov a príznakov kolitídy a majú byť manažované úpravami liečby dostarlimabom, antidiaroidami a kortikosteroidmi (pozri časť 4.2).

Imunitne podmienená hepatitída

Dostarlimab môže spôsobiť imunitne podmienenú hepatitídu (pozri časť 4.8). U pacientok sa majú sledovať zmeny funkcie pečene v pravidelných intervaloch podľa indikácie na základe klinického vyšetrenia a majú byť manažované úpravami liečby dostarlimabom a kortikosteroidmi (pozri časť 4.2).

Imunitne podmienené endokrinopatie

U pacientok, ktoré dostávali dostarlimab, boli hlásené imunitne podmienené endokrinopatie zahŕňajúce hypotyreózu, hypertyreózu, tyreoiditídu, hypofyzitídu, diabetes mellitus 1. typu, diabetickú ketoacidózu a adrenálnu insuficienciu (pozri časť 4.8).

Hypotyreóza a hypertyreóza

U pacientok, ktoré dostávali dostarlimab, sa vyskytla imunitne podmienená hypotyreóza a hypertyreóza (vrátane tyreoiditídy), pričom hypotyreóza môže nasledovať po hypertyreóze. U pacientok sa majú sledovať abnormálne výsledky funkčných vyšetrení štítnej žľazy pred začiatkom liečby, v pravidelných intervaloch počas liečby a podľa indikácie na základe klinického vyšetrenia. Imunitne podmienená hypotyreóza a hypertyreóza (vrátane tyreoiditídy) majú byť manažované podľa odporúčaní v časti 4.2.

Adrenálna insuficiencia

U pacientok, ktoré dostávali dostarlimab, sa vyskytla imunitne podmienená adrenálna insuficiencia. U pacientok sa má sledovať výskyt klinických prejavov a príznakov adrenálnej insuficiencie. Pacientky so symptomatickou adrenálnou insuficienciou majú byť manažované podľa odporúčaní v časti 4.2.

Imunitne podmienená nefritída

Dostarlimab môže spôsobiť imunitne podmienenú nefritídu (pozri časť 4.8). U pacientok sa majú sledovať zmeny funkcie obličiek a majú byť manažované úpravami liečby dostarlimabom a kortikosteroidmi (pozri časť 4.2).

Imunitne podmienená vyrážka

U pacientok, ktoré dostávali dostarlimab, bola hlásená imunitne podmienená vyrážka vrátane pemfigu (pozri časť 4.8). U pacientok sa má sledovať výskyt prejavov a príznakov vyrážky. Exfoliatívne dermatologické ochorenia majú byť manažované podľa odporúčaní v časti 4.2. U pacientok liečených inhibítormi PD-1 boli hlásené prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy.

Je potrebná opatrnosť, keď sa uvažuje o používaní dostarlimabu u pacientky, u ktorej sa už predtým vyskytla závažná alebo život ohrozujúca kožná nežiaduca reakcia počas predchádzajúcej liečby inými imunostimulačnými protinádorovými látkami.

Imunitne podmienená artralgia

U pacientok, ktoré dostávali dostarlimab, bola hlásená imunitne podmienená artralgia (pozri časť 4.8). U pacientok sa má sledovať výskyt prejavov a príznakov artralgie. Ak je podozrenie na imunitne podmienenú artralgii, je potrebné ju potvrdiť a vylúčiť iné príčiny. Pacientky majú byť manažované úpravami liečby dostarlimabom a kortikosteroidmi (pozri časť 4.2).

Ďalšie imunitne podmienené nežiaduce reakcie

Vzhľadom na mechanizmus účinku dostarlimabu existuje možnosť výskytu ďalších imunitne podmienených nežiaducich reakcií vrátane potenciálne závažných nežiaducich udalostí [napr. myozitída, myokarditída, encefalitída, demyelinizačná neuropatia (vrátane Guillainovho-Barrého syndrómu), sarkoidóza]. Klinicky významné imunitne podmienené nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené u menej ako 1 % pacientok liečených dostarlimabom v monoterapii v klinických štúdiách, zahŕňajú encefalitídu, autoimunitnú hemolytickú anémiu, pankreatitídu, iridocyklitídu a uveitídu. U pacientok sa má sledovať výskyt prejavov a príznakov imunitne podmienených nežiaducich reakcií a majú byť manažované tak, ako je to opísané v časti 4.2. U pacientok liečených inhibítormi PD-1 bola v období po uvedení lieku na trh hlásená rejekcia transplantovaného solídneho orgánu. Liečba dostarlimabom môže zvýšiť riziko rejekcie u pacientok

po transplantácii solídneho orgánu. U týchto pacientok sa má zvážiť prínos liečby dostarlimabom oproti riziku novej rejeckie orgánu.

U pacientok, ktoré podstúpia alogénnu transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (*allogeneic haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) pred alebo po liečbe protilátkou blokujúcou PD-1/PD-L1, sa môžu vyskytnúť fatálne a ďalšie závažné komplikácie. Komplikácie súvisiace s transplantáciou zahŕňajú hyperakútnu reakciu štep proti hostiteľovi (*graft-versus-host disease*, GvHD), akútnu GvHD, chronickú GvHD, venookluzívnu chorobu pečene po prípravnom režime so zníženou intenzitou a febrilný syndróm vyžadujúci podávanie steroidov (bez identifikovanej infekčnej príčiny). Tieto komplikácie sa môžu vyskytnúť napriek intervenčnej liečbe medzi blokádou PD-1/PD-L1 a alogénnou HSCT. U pacientok treba pozorne sledovať známky komplikácií súvisiacich s transplantáciou a v prípade potreby urýchlene zasiahnuť. Je potrebné zvážiť pomer prínosu a rizík liečby protilátkou blokujúcou PD-1/PD-L1 pred alebo po alogénnej HSCT.

Reakcie súvisiace s infúziou

Dostarlimab môže spôsobiť reakcie súvisiace s infúziou, ktoré môžu byť závažné (pozri časť 4.8). Pri výskyte závažných (3. stupeň) alebo život ohrozujúcich (4. stupeň) reakcií súvisiacich s infúziou sa má podávanie infúzie zastaviť a liečba natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Pacientky vylúčené z klinických štúdií

Zo štúdie GARNET boli vylúčené pacientky s nasledujúcimi stavmi: východiskový výkonnostný stav (*performance score*, PS) ≥ 2 podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (*Eastern cooperative oncology group*, ECOG); nekontrolované metastázy v centrálnom nervovom systéme alebo karcinomatózna meningitída; iné malignity v predchádzajúcich 2 rokoch; imunodeficiencia alebo podávanie imunosupresívnej liečby v priebehu 7 dní pred začiatkom skúšanej liečby; aktívna infekcia HIV, infekcia vírusom hepatitídy B alebo hepatitídy C; aktívne autoimunitné ochorenie vyžadujúce systémovú liečbu v predchádzajúcich 2 rokoch okrem substitučnej liečby; intersticiálna choroba pľúc v anamnéze; alebo podanie živej očkovacej látky v priebehu 14 dní pred začiatkom skúšanej liečby.

Zo štúdie RUBY boli vylúčené pacientky s nasledujúcimi stavmi: so súbežnou malignitou, alebo s predchádzajúcou neendometriálnou invazívnou malignitou, ktoré boli bez ochorenia < 3 roky alebo ktoré boli akokoľvek aktívne liečené na danú malignitu počas predošlých 3 rokov; nekontrolované metastázy v centrálnom nervovom systéme, alebo karcinomatózna meningitída alebo obe; známe HIV v anamnéze, alebo aktívna hepatitída B alebo hepatitída C; imunodeficiencia alebo podávanie imunosupresívnej liečby v priebehu predchádzajúcich 7 dní; pacientky s vysokým zdravotným rizikom v dôsledku závažného, nekontrolovaného zdravotného stavu, nemalígneho systémového ochorenia alebo aktívnej infekcie vyžadujúcej systémovú liečbu; alebo podanie živej očkovacej látky v priebehu 30 dní pred prvou dávkou skúšanej liečby, počas skúšanej liečby a až do 180 dní po podaní poslednej dávky skúšanej liečby.

Po starostlivom zvážení potenciálneho zvýšeného rizika je možné u týchto pacientok použiť dostarlimab s primeraným manažmentom liečby.

Obsah polysorbátu 80

Tento liek obsahuje polysorbát 80 (pozri časť 2), ktorý môže vyvolať alergické reakcie.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 500 mg dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Tento liek sa môže riediť infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Toto je potrebné zohľadniť u pacientov, ktorí sú na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka (pozri časť 6.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Monoklonálne protilátky (mAb) ako dostarlimab nie sú substrátmi cytochrómu P450 ani transportérov liečiv. Dostarlimab nie je cytokín a nie je pravdepodobné, že je modulátorom cytokínov. Okrem toho sa neočakáva farmakokinetická (FK) interakcia medzi dostarlimabom a liečivami typu malých molekúl. K dispozícii nie sú žiadne dôkazy o interakcii sprostredkovanej nešpecifickým klírensom spočívajúcim v degradácii protilátok v lyzozómoch.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia

Existuje riziko v súvislosti s podávaním dostarlimabu ženám vo fertilnom veku. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby dostarlimabom a aspoň 4 mesiace po poslednej dávke dostarlimabu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití dostarlimabu u gravidných žien. Vychádzajúc z jeho mechanizmu účinku môže dostarlimab spôsobovať škodlivé farmakologické účinky na plod, keď je podávaný počas gravidity.

Neuskutočnili sa štúdie na zvieratách skúmajúce vplyv dostarlimabu na reprodukciu a vývin; inhibícia dráhy PD-1/PD-L1 však môže viesť k zvýšenému riziku imunitne podmieneného odvrhnutia plodu, čo má za následok smrť plodu (pozri časť 5.3). Je známe, že ľudské imunoglobulíny (IgG4) prechádzajú placentárnou bariérou, a keďže dostarlimab je IgG4, môže dôjsť k jeho prenosu z matky na vyvíjajúci sa plod.

JEMPERLI sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe či sa dostarlimab/metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

JEMPERLI sa nemá používať počas dojčenia a je potrebné vyhnúť sa dojčeniu počas aspoň 4 mesiacov po poslednej dávke dostarlimabu.

Fertilita

Neuskutočnili sa štúdie fertility s dostarlimabom (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

JEMPERLI nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Dostarlimab je najčastejšie spojený s imunitne podmienenými nežiaducimi reakciami. Väčšina z nich, vrátane závažných reakcií, odznela po začatí vhodnej farmakologickej liečby alebo po ukončení liečby dostarlimabom (pozri „Opis vybraných nežiaducich reakcií“ nižšie).

Dostarlimab v monoterapii

Bezpečnosť dostarlimabu bola hodnotená u 605 pacientok s EC alebo s inými pokročilými solídnymi nádormi, ktoré dostávali dostarlimab v monoterapii v štúdiu GARNET, vrátane 153 pacientok s pokročilým alebo recidivujúcim dMMR/MSI-H EC. Pacientky a pacienti dostávali dávku 500 mg raz za 3 týždne počas 4 cyklov, po ktorej nasledovalo podávanie 1 000 mg raz za 6 týždňov počas všetkých nasledujúcich cyklov.

U pacientok s pokročilými alebo recidivujúcimi solídnymi nádormi (N = 605) boli najčastejšie nežiaduce reakcie (> 10 %) anémia (28,6 %), hnačka (26,0 %), nauzea (25,8 %), vracanie (19,0 %), artralgia (17,0 %), pruritus (14,2 %), vyrážka (13,2 %), pyrexia (12,4 %) zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy (11,2 %) a hypotyreóza (11,2 %). Liečba liekom JEMPERLI bola natrvalo ukončená z dôvodu nežiaducich reakcií u 38 (6,3 %) pacientok; väčšina z nich boli imunitne podmienené udalosti. Nežiaduce reakcie boli závažné u 11,2 % pacientok; najzávažnejšie nežiaduce reakcie boli imunitne podmienené nežiaduce reakcie (pozri časť 4.4).

Bezpečnostný profil u pacientok s dMMR/MSI-H EC v štúdiu GARNET (N = 153) sa nelíšil od bezpečnostného profilu u celkovej populácie pacientok, ktoré dostávali monoterapiu, uvedeného v tabuľke 4.

Dostarlimab v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom

Bezpečnosť dostarlimabu bola hodnotená u 241 pacientok s primárne pokročilým alebo recidivujúcim EC, ktoré dostávali dostarlimab v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom v štúdiu RUBY. Pacientky dostávali dávky 500 mg dostarlimabu raz za 3 týždne počas 6 cyklov, po ktorých nasledovalo podávanie 1 000 mg raz za 6 týždňov počas všetkých nasledujúcich cyklov.

U pacientok s primárne pokročilým alebo recidivujúcim EC (N = 241) boli najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq$ 10 %) vyrážka (23,2 %), makulopapulózna vyrážka (14,5 %), hypotyreóza (14,5 %), pyrexia (12,9 %), zvýšená hladina alanínaminotransferázy (12,9 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (12,0 %) a suchá koža (10,0 %). JEMPERLI bol natrvalo vysadený pre nežiaduce reakcie u 12 (5,0 %) pacientok, väčšinou išlo o imunitne podmienené udalosti. Nežiaduce reakcie boli závažné u 5,8 % pacientok. Najčastejšia (> 1 %) závažná nežiaduca reakcia bola pyrexia (2,9 %). Najčastejšia (> 10 %) imunitne podmienená nežiaduca reakcia bola hypotyreóza (12,0 %), pričom najčastejšou (> 1 %) imunitne podmienenou nežiaducou reakciou vedúcou k ukončeniu liečby bola makulopapulózna vyrážka (1,2 %) (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaníach s dostarlimabom v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou sú uvedené v tabuľke 4 podľa triedy orgánových systémov a podľa frekvencie. Frekvencie nežiaducich reakcií uvedené v stĺpci pre dostarlimab v monoterapii sú založené na frekvencii nežiaducich udalostí zo všetkých príčin u 605 pacientok s pokročilými alebo recidivujúcimi solídnymi nádormi zo štúdie GARNET pri vystavení dostarlimabu v monoterapii počas mediánu trvania liečby 24 týždňov (rozmedzie: 1 týždeň až 229 týždňov). Ak nie je uvedené inak, frekvencie nežiaducich reakcií uvedené v stĺpci pre dostarlimab v kombinácii s chemoterapiou sú založené na frekvencii nežiaducich udalostí zo všetkých príčin u 241 pacientok s primárne pokročilým alebo recidivujúcim EC zo štúdie RUBY pri vystavení dostarlimabu v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom počas mediánu trvania liečby 43 týždňov (rozmedzie: 3 až 193 týždňov). Ďalšie bezpečnostné informácie týkajúce sa podávania dostarlimabu v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom si vyhľadajte v príslušných informáciách o predpisovaní liekov v kombinovanej liečbe.

Nežiaduce reakcie známe svojím výskytom pri dostarlimabe v monoterapii alebo pri karboplatine, alebo paklitaxeli podávanými samostatne sa môžu vyskytnúť počas liečby týmito liekmi v kombinácii, i keď tieto reakcie neboli hlásené v klinických štúdiách s dostarlimabom v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom.

Tieto reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 4: Nežiaduce reakcie u pacientok liečených dostarlimabom

	Dostarlimab v monoterapii	Dostarlimab v kombinácii s chemoterapiou
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Veľmi časté	Anémia ^a	
Poruchy endokrinného systému		
Veľmi časté	Hypotyreóza ^{*b}	Hypotyreóza ^c
Časté	Hypertyreóza*, adrenálna insuficiencia*	Hypertyreóza
Menej časté	Tyreoiditída ^{*c} , hypofyzitída ^d	Tyreoiditída, adrenálna insuficiencia
Poruchy metabolizmu a výživy		
Menej časté	Diabetes mellitus 1. typu, diabetická ketoacidóza	Diabetes mellitus 1. typu
Poruchy nervového systému		
Menej časté	Encefalitída, myasténia gravis	Myastenický syndróm [†] , Guillainov-Barrého syndróm ^{†f}
Poruchy oka		
Menej časté	Uveitída ^g	Uveitída
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
Menej časté		Myokarditída ^{†h}
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Časté	Pneumonitída ^{*i}	Pneumonitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Veľmi časté	Hnačka, nauzea, vracanie	
Časté	Kolitída ^{*j} , pankreatitída ^k , gastritída	Kolitída ^{†l} , pankreatitída
Menej časté	Ezofagitída	Imunitne podmienená gastritída [†] , gastrointestinálna vaskulitída [†]
Poruchy pečene a žlčových ciest		
Časté	Hepatitída ^{*m}	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Veľmi časté	Vyrážka ^{*n} , pruritus	Vyrážka ^o , suchá koža
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
Veľmi časté	Artralgia [*]	
Časté	Myalgia	
Menej časté	Imunitne podmienená artritída, reumatická polymyalgia, imunitne podmienená myozitída	Imunitne podmienená artritída, myozitída [†]
Poruchy obličiek a močových ciest		
Menej časté	Nefritída ^{*p}	
Čelkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Veľmi časté	Pyrexia	Pyrexia
Časté	Zimnica	
Menej časté		Syndróm systémovej zápalovej odpovede [†]
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		
Veľmi časté	Zvýšené hladiny transamináz ^q	zvýšená hladina alanínaminotransferázy zvýšená hladina aspartátaminotransferázy
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		
Časté	Reakcia súvisiaca s infúziou ^{*r}	

[†] Zahŕňa udalosti identifikované v iných klinických skúšaníach u pacientov so solidnými nádormi, ktorí dostávali dostarlimab v kombinácii s rôznymi typmi protinádorovej liečby.

* Pozri časť „Opis vybraných nežiaducich reakcií“.

^a Zahŕňa anémiu a autoimunitnú hemolytickú anémiu.

^b Zahŕňa hypotyreózu a autoimunitnú hypotyreózu.

^c Zahŕňa tyreoiditídu a autoimunitnú tyreoiditídu.

^d Zahŕňa hypofyzytídu a lymfocytovú hypofyzytídu.

^e Zahŕňa hypotyreózu a imunitne podmienenú hypotyreózu.

^f Zahŕňa Guillainov-Barrého syndróm a demyelinizačnú polyneuropatiu.

^g Zahŕňa uveitídu a iridocyklitídu.

^h Zahŕňa myokarditídu a imunitne podmienenú myokarditídu.

ⁱ Zahŕňa pneumonitídu, intersticiálnu chorobu pľúc a imunitne podmienenú chorobu pľúc.

^j Zahŕňa kolitídu, enterokolitídu a imunitne podmienenú enterokolitídu.

^k Zahŕňa pankreatitídu a akútnu pankreatitídu.

^l Zahŕňa kolitídu a enteritídu.

^m Zahŕňa hepatitídu, autoimunitnú hepatitídu a hepatálnu cytolýzu.

ⁿ Zahŕňa vyrážku, makulopapulóznu vyrážku, erytém, makulárnu vyrážku, pruritickú vyrážku, erytematóznu vyrážku, papulóznu vyrážku, multiformný erytém, kožnú toxicitu, liekovú erupciu, toxickú kožnú erupciu, exfoliatívnu vyrážku a pemfigus.

^o Zahŕňa vyrážku a makulopapulóznu vyrážku.

^p Zahŕňa nefritídu a tubulointersticiálnu nefritídu.

^q Zahŕňa zvýšené hladiny transamináz, zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy, zvýšenú hladinu aspartátaminotransferázy a hypertransaminéziu.

^r Zahŕňa reakcie súvisiace s infúziou a precitlivosť.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nižšie uvedené vybrané nežiaduce reakcie sú založené na bezpečnosti dostarlimabu v databáze združených údajov o bezpečnosti monoterapie získaných u 605 pacientok s EC alebo s inými pokročilými solidnými nádormi v štúdií GARNET. Imunitne podmienené nežiaduce reakcie boli definované ako udalosti 2. a vyššieho stupňa závažnosti; ďalej uvedený výskyt nežiaducich reakcií nezahŕňa udalosti 1. stupňa závažnosti. Odporúčania na manažment týchto nežiaducich reakcií sú opísané v časti 4.2.

Imunitne podmienené nežiaduce reakcie (pozri časť 4.4)

Imunitne podmienená pneumonitída

Imunitne podmienená pneumonitída sa vyskytla u 14 (2,3 %) pacientok, čo zahŕňa pneumonitídu 2. stupňa (1,3 %), 3. stupňa (0,8 %) a 4. stupňa (0,2 %). Pneumonitída viedla k ukončeniu liečby dostarlimabom u 8 (1,3 %) pacientok.

Podávanie systémových kortikosteroidov (prednizón $\geq$ 40 mg denne alebo ekvivalent) bolo potrebné u 11 (78,6 %) pacientok, u ktorých sa vyskytla pneumonitída. Pneumonitída odznela u 11 (78,6 %) pacientok.

Imunitne podmienená kolitída

Kolitída sa vyskytla u 8 (1,3 %) pacientok, čo zahŕňa kolitídu 2. stupňa (0,7 %) a 3. stupňa (0,7 %). Kolitída nevedla k ukončeniu liečby dostarlimabom u žiadnej pacientky.

Podávanie systémových kortikosteroidov (prednizón $\geq$ 40 mg denne alebo ekvivalent) bolo potrebné u 5 (62,5 %) pacientok. Kolitída odznela u 5 (62,5 %) pacientok, u ktorých sa vyskytla.

Imunitne podmienená hepatitída

Hepatitída sa vyskytla u 3 (0,5 %) pacientok a išlo o udalosti 3. stupňa. U 2 (66,7 %) pacientok bolo potrebné podávanie systémových kortikosteroidov (prednizón $\geq$ 40 mg denne alebo ekvivalent). Hepatitída viedla k ukončeniu liečby dostarlimabom u 1 (0,2 %) pacientky a odznela u 2 z 3 pacientok.

Imunitne podmienené endokrinopatie

Hypotyreóza sa vyskytla u 46 (7,6 %) pacientok a u všetkých išlo o udalosť 2. stupňa. Hypotyreóza nevedla k ukončeniu liečby dostarlimabom a odznala u 17 (37,0 %) pacientok.

Hypertyreóza sa vyskytla u 14 (2,3 %) pacientok, čo zahŕňa udalosti 2. stupňa (2,1 %) a 3. stupňa (0,2 %). Hypertyreóza nevedla k ukončeniu liečby dostarlimabom a odznala u 10 (71,4 %) pacientok.

Tyreoiditída sa vyskytla u 3 (0,5 %) pacientok; u všetkých išlo o udalosti 2. stupňa. Žiadna z udalostí tyreoiditídy neodznala; tyreoiditída nebola dôvodom na ukončenie liečby dostarlimabom.

Adrenálna insuficiencia sa vyskytla u 7 (1,2 %) pacientok, čo zahŕňa udalosti 2. stupňa (0,5 %) a 3. stupňa (0,7 %). Adrenálna insuficiencia viedla k ukončeniu liečby dostarlimabom u 1 (0,2 %) pacientky a odznala u 4 (57,1 %) pacientok.

Imunitne podmienená nefritída

Nefritída vrátane tubulointersticiálnej nefritídy sa vyskytla u 3 (0,5 %) pacientok; u všetkých išlo o udalosť 2. stupňa. Podávanie systémových kortikosteroidov (prednizón $\geq$ 40 mg denne alebo ekvivalent) bolo potrebné u 2 (66,7 %) pacientok, u ktorých sa vyskytla nefritída. Nefritída viedla k ukončeniu liečby dostarlimabom u 1 (0,2 %) pacientky a odznala u všetkých 3 pacientok.

Imunitne podmienená vyrážka

Imunitne podmienená vyrážka (vyrážka, makulopapulózna vyrážka, makulárna vyrážka, pruritická vyrážka, pemfigus, lieková erupcia, kožná toxicita, toxická kožná erupcia) sa vyskytla u 31 (5,1 %) pacientok, čo zahŕňa udalosti 3. stupňa u 9 (1,5 %) pacientok, ktoré dostávali dostarlimab. Medián času do nástupu vyrážky bol 57 dní (rozmedzie 2 dni až 1485 dní). Podávanie systémových kortikosteroidov (prednizón $\geq$ 40 mg denne alebo ekvivalent) bolo potrebné u 9 (29,0 %) pacientok, u ktorých sa vyskytla vyrážka. Vyrážka viedla k ukončeniu liečby dostarlimabom u 1 (0,2 %) pacientky a odznala u 24 (77,4 %) pacientok.

Imunitne podmienená artralgia

Imunitne podmienená artralgia sa vyskytla u 34 (5,6 %) pacientok. Imunitne podmienená artralgia 3. stupňa bola hlásená u 5 (0,8 %) pacientok, ktoré dostávali dostarlimab. Medián času do nástupu artralgie bol 94,5 dňa (rozmedzie 1 deň až 840 dní). Podávanie systémových kortikosteroidov (prednizón $\geq$ 40 mg denne alebo ekvivalent) bolo potrebné u 3 (8,8 %) pacientok, u ktorých sa vyskytla artralgia. Artralgia viedla k ukončeniu liečby dostarlimabom u 1 (0,2 %) pacientky a odznala u 19 (55,9 %) pacientok, u ktorých sa vyskytla.

Reakcie súvisiace s infúziou

Reakcie súvisiace s infúziou vrátane precitlivenosti sa vyskytli u 6 (1,0 %) pacientok, čo zahŕňa reakcie súvisiace s infúziou 2. stupňa (0,3 %) a 3. stupňa (0,2 %). Všetky pacientky sa zotavili z reakcie súvisiacej s infúziou.

Účinky triedy inhibítorov imunitných kontrolných bodov

Počas liečby inými inhibítormi imunitných kontrolných bodov sa hlásili nasledujúce nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť aj počas liečby dostarlimabom: celiakia, exokrinná pankreatická insuficiencia.

Imunogenita

V štúdií GARNET bolo vykonané vyšetrenie na prítomnosť protilátok proti liečivu (*anti-drug antibodies*, ADA) u 315 pacientok, ktoré dostávali dostarlimab, a výskyt ADA vznikajúcich počas liečby bol 2,5 %. Neutralizujúce protilátky boli zistené u 1,3 % pacientok. Súbežné podávanie s karboplatinou a paklitaxelom nemalo vplyv na imunogenitu dostarlimabu. V štúdií RUBY u 225 pacientok liečených dostarlimabom v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom a hodnotiteľných na prítomnosť ADA nebol zistený žiadny výskyt ADA vznikajúcich počas liečby dostarlimabom alebo neutralizujúcich protilátok vznikajúcich počas liečby.

U pacientok, u ktorých sa vytvorili ADA, sa nepreukázala zmenená účinnosť alebo bezpečnosť dostarlimabu.

Staršie pacientky

Zo 605 pacientok liečených dostarlimabom v monoterapii bolo 51,6 % mladších ako 65 rokov, 36,9 % bolo vo veku 65 až menej ako 75 rokov a 11,5 % bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Z 241 pacientok liečených dostarlimabom v kombinácii s karboplatinou-paklitaxelom bolo 52,3 % mladších ako 65 rokov, 36,5 % malo 65 až menej ako 75 rokov a 11,2 % bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Medzi staršími pacientkami (≥ 65 rokov) a mladšími pacientkami (< 65 rokov) neboli hlásené žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Ak je podozrenie na predávkovanie, u pacientky sa má sledovať výskyt akýchkoľvek prejavov alebo príznakov nežiaducich reakcií alebo účinkov a začať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, ATC kód: L01FF07

Mechanizmus účinku

Dostarlimab je humanizovaná monoklonálna protilátka podtriedy IgG4, ktorá sa viaže na receptor PD-1 a blokuje interakciu (väzbu) s jeho ligandmi PD-L1 a PD-L2. Inhibícia imunitnej odpovede sprostredkovaná dráhou PD-1 má za následok reaktiváciu funkcií T-lymfocytov, napríklad proliferáciu, produkciu cytokínov a cytotoxickú aktivitu. Dostarlimab zosilňuje odpovede T-lymfocytov vrátane protinádorových imunitných odpovedí tým, že blokuje väzbu PD-1 na PD-L1 a PD-L2. V modeloch nádorov u syngénnych myší viedla blokáda aktivity PD-1 k obmedzeniu rastu nádoru.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

RUBY: Randomizovaná kontrolovaná štúdia s dostarlimabom v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom v liečbe dospelých pacientok s primárne pokročilým alebo recidivujúcim EC

Účinnosť a bezpečnosť dostarlimabu v kombinácii s karboplatinou-paklitaxelom boli skúmané v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii fázy 3 u pacientok s primárne pokročilým alebo recidivujúcim EC.

Pacientky boli randomizované (1:1) do skupiny dostávajúcej dostarlimab 500 mg plus karboplatinu AUC 5 mg/ml/min a paklitaxel 175 mg/m² raz za 3 týždne počas 6 cyklov, po ktorých nasledovalo podávanie dostarlimabu 1 000 mg raz za 6 týždňov (n = 245), alebo do skupiny dostávajúcej placebo plus karboplatinu AUC 5 mg/ml/min a paklitaxel 175 mg/m² raz za 3 týždne počas 6 cyklov, po ktorých nasledovalo podávanie placeba raz za 6 týždňov (n = 249). Randomizácia bola stratifikovaná na základe statusu MMR/MSI, predchádzajúcej vonkajšej rádioterapie panvy a statusu ochorenia (recidivujúce, primárne štádium III alebo primárne štádium IV). V liečbe sa pokračovalo do uplynutia 3 rokov alebo do vzniku neprijateľnej toxicity, do progresie ochorenia alebo do rozhodnutia skúšajúceho lekára. Hodnotenie statusu nádoru sa vykonávalo raz za 6 týždňov do 25. týždňa, raz za

9 týždňov do 52. týždňa a raz za 12 týždňov v ďalšom období. Po mediáne sledovania 37 mesiacov 27 z 245 pacientok randomizovaných na dostarlimab plus karboplatina-paklitaxel dostávalo liečbu > 3 roky (dátum uzávierky údajov 22. september 2023).

Kľúčové kritériá pre zaradenie do štúdie boli primárne štádium ochorenia III alebo štádium ochorenia IV podľa Medzinárodnej federácie gynekológov a pôrodníc (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*, FIGO), vrátane štádia ochorenia IIIA až IIIC1 s prítomnosťou ochorenia hodnotiteľného alebo merateľného podľa Kritérií hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch (*response evaluation criteria in solid tumours*, RECIST), verzia 1.1, pacientky v štádiu IIIC1 s histologickým nálezom karcinosarkómu, svetlobunkového karcinómu, serózneho karcinómu alebo zmiešaných typov (obsahujúce ≥ 10 % karcinosarkómu, svetlobunkového karcinómu alebo serózneho karcinómu v histologickom náleze) bez ohľadu na prítomnosť ochorenia hodnotiteľného alebo merateľného zobrazovaním, štádium ochorenia IIIC2 alebo štádium ochorenia IV bez ohľadu na prítomnosť hodnotiteľného alebo merateľného ochorenia. Štúdia zahŕňala aj pacientky s prvým recidivujúcim EC s nízkou možnosťou liečby rádiologickou terapiou alebo chirurgicky samostatne alebo v kombinácii, vrátane pacientok, ktoré mali prvé recidivujúce ochorenie a zatiaľ nepodstúpili systémovú protinádorovú liečbu alebo ktoré dostávali predchádzajúcu neoadjuvantnú/adjuvantnú systémovú protinádorovú liečbu a mali recidívu alebo progresiu ochorenia ≥ 6 mesiacov po ukončení liečby (prvá recidíva). Predchádzajúca rádiologická terapia nebola povolená počas 21 dní pred skúšanou liečbou s výnimkou paliatívnej rádioterapie, ktorá bola povolená počas najviac 1 týždňa pred skúšanou liečbou.

Primárne výsledné ukazovatele účinnosti boli prežívanie bez progresie (*progression-free survival*, PFS), hodnotené skúšajúcim podľa RECIST v1.1 u pacientok s primárne pokročilým alebo recidivujúcim dMMR/MSI-H EC a u všetkých pacientok (celková populácia) s primárne pokročilým alebo recidivujúcim EC, a celkové prežívanie (*overall survival*, OS) u všetkých pacientok (celková populácia) s primárne pokročilým alebo recidivujúcim EC.

V štúdiu RUBY bola účinnosť hodnotená u celkovo 494 pacientok s EC. Východisková demografia a charakteristiky boli: medián veku 65 rokov (38 % vo veku 65 až 74 rokov a 13 % vo veku 75 rokov alebo starších); 77 % beloškého pôvodu, 12 % černoškého pôvodu, 3 % ázijského pôvodu; ECOG PS 0 (63 %) alebo 1 (37 %); primárne štádium III 19 %, primárne štádium IV 34 %, recidivujúci EC 48 %; endometroidný karcinóm 55 %, zmiešaný karcinóm 4 %, karcinosarkóm 9 %, svetlobunkový karcinóm 3 %, serózny karcinóm 21 %, iný 8 %; a predchádzajúci chirurgický zákrok 91 %, predchádzajúca rádioterapia (28 %), predchádzajúca protinádorová liečba (20 %).

Identifikácia dMMR/MSI-H statusu nádoru bola prospektívne stanovená pomocou testov (IHC, PCR alebo NGS) vykonaných lokálne alebo sa testy (IHC) vykonali centrálné, ak nebol k dispozícii lokálny výsledok.

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 5 a na obrázkoch 1 a 2. PFS je stanovené v primárnej analýze s mediánom sledovania 25 mesiacov. Výsledky OS sú založené na druhej priebežnej analýze s mediánom sledovania 37 mesiacov. Dostarlimab plus karboplatina-paklitaxel preukázali štatisticky významné zlepšenia v PFS skúšajúcim lekárom (dMMR/MSI-H a celková populácia) a OS (celková populácia) verzus placebo plus karboplatina-paklitaxel.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti v RUBY pre celkovú populáciu a u pacientok s dMMR/MSI-H EC

Cieľový ukazovateľ	Celková populácia		dMMR/MSI-H populácia	
	Dostarlimab + karboplatina- paklitaxel (N = 245)	Placebo + karboplatina- paklitaxel (N = 249)	Dostarlimab + karboplatina- paklitaxel (N = 53)	Placebo + karboplatina- paklitaxel (N = 65)
Prežívanie bez progresie (PFS)^a				
Medián v mesiacoch (95 % IS) ^b	11,8 (9,6; 17,1)	7,9 (7,6; 9,5)	Nebol dosiahnutý (11,8; NR)	7,7 (5,6; 9,7)
Počet (%) pacientok s udalosťou	135 (55,1)	177 (71,1)	19 (35,8)	47 (72,3)
Pomer rizík (95 % IS) ^c	0,64 (0,51; 0,80)		0,28 (0,16; 0,50)	
p-hodnota ^d	< 0,0001		< 0,0001	
Celkové prežívanie (OS)^{e, f}				
Medián v mesiacoch (95 % IS)	44,6 (32,6; NR)	28,2 (22,1; 35,6)	Nebol dosiahnutý (NR; NR)	31,4 (20,3; NR)
Počet (%) pacientok s udalosťou	109 (44,5)	144 (57,8)	12 (22,6)	35 (53,8)
Pomer rizík (95 % IS) ^c	0,69 (0,54; 0,89)		0,32 (0,17; 0,63)	
p-hodnota ^d	0,0020		NA ^g	
Miera objektívnej odpovede na liečbu (objective response rate, ORR)^h				
ORR, n (%) (95 % IS)	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)
Trvanie odpovede na liečbu (duration of response, DOR)^{h, i}				
Medián v mesiacoch (95 % IS) ^b	10,6 (8,2; 17,6)	6,2 (4,4; 6,7)	Nebol dosiahnutý (10,1; NR)	5,4 (3,9; 8,1)

IS: interval spoľahlivosti; NA = neaplikovateľné; NR = nebol dosiahnutý

^a Medián sledovania 25 mesiacov (dátum uzávierky údajov 28. september 2022).

^b Metódou Brookmeyer a Crowley.

^c Založené na stratifikovanom Coxovom regresnom modeli.

^d Jednostranná p-hodnota založená na stratifikovanom log-rank teste.

^e OS je primárny cieľový ukazovateľ len pre celkovú populáciu.

^f Medián sledovania 37 mesiacov (dátum uzávierky údajov 22. september 2023).

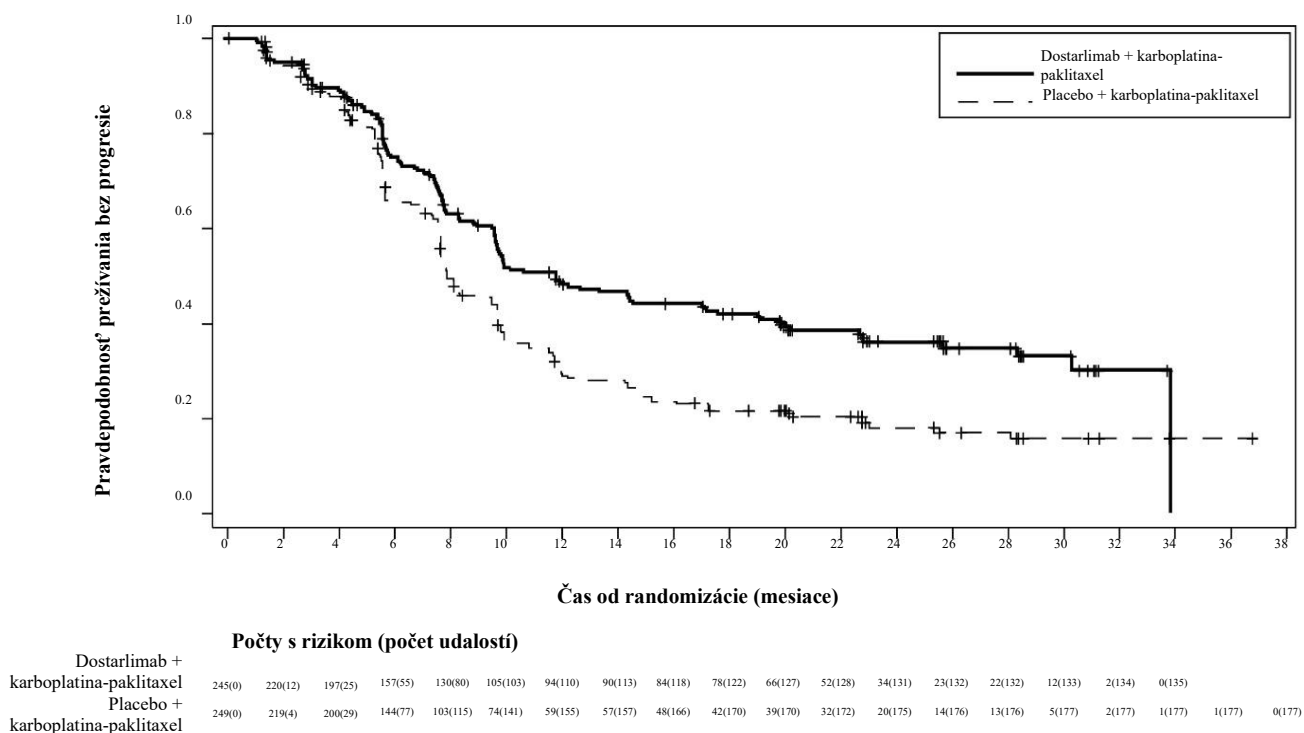
^g Štatisticky nevýznamné, pretože nebola testovaná žiadna hypotéza pre celkové prežívanie v populácii dMMR/MSI-H.

^h Hodnotené skúšajúcim podľa RECIST v1.1.

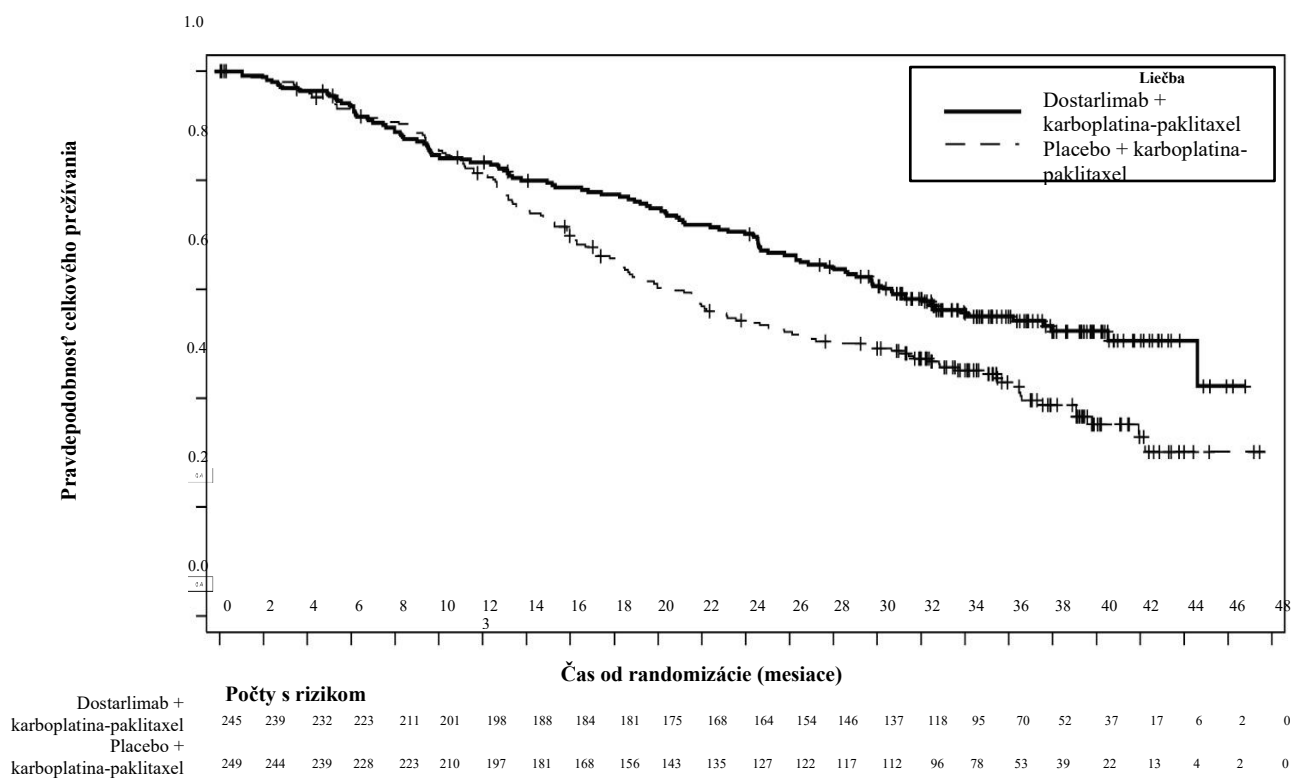
ⁱ U pacientok s čiastočnou alebo úplnou odpoveďou.

Vopred špecifikované prieskumné analýzy PFS a OS sa uskutočnili u pacientok s EC s proficientným systémom opravy chybného párovania báz (*mismatch repair proficient*, MMRp)/mikrosatelitovou stabilitou (*microsatellite stability*, MSS) (n = 376). PFS HR bol 0,76 (95 % IS: 0,59; 0,98) s mediánom PFS 9,9 mesiaca pre dostarlimab plus karboplatina-paklitaxel (n = 192) oproti 7,9 mesiaca pre placebo plus karboplatina-paklitaxel (n = 184) (dátum uzávierky údajov 28. september 2022). OS HR bol 0,79 (95 % IS: 0,60; 1,04) s mediánom OS 34 mesiacov pre dostarlimab plus karboplatina-paklitaxel oproti 27 mesiacov pre placebo plus karboplatina-paklitaxel (dátum uzávierky údajov 22. september 2023).

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie podľa hodnotenia skúšajúceho lekára u všetkých pacientok (celková populácia) s EC (štúdia RUBY)



Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania u všetkých pacientok (celková populácia) s EC (štúdia RUBY)



GARNET: dospelé pacientky s recidivujúcim alebo pokročilým dMMR/MSI-H EC, ktorý progredoval počas liečby režimom obsahujúcim platínu alebo po nej

Účinnosť a bezpečnosť dostarlimabu v monoterapii boli skúmané v štúdi GARNET, multicentrickej, nekontrolovanej, otvorenej štúdi s paralelným usporiadaním viacerých kohort. Štúdia GARNET zahŕňala rozšírený počet kohort zložených z pacientok s recidivujúcimi alebo pokročilými solídnyimi nádormi, ktoré mali obmedzené možnosti liečby. Do kohorty A1 boli zaradené pacientky s dMMR/MSI-H EC, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby režimom obsahujúcim platínu alebo po nej.

Pacientky dostávali 500 mg dostarlimabu raz za 3 týždne počas 4 cyklov, po ktorých nasledovalo podávanie 1 000 mg dostarlimabu raz za 6 týždňov. V liečbe sa pokračovalo až do vzniku neprijateľnej toxicity alebo do progresie ochorenia počas až dvoch rokov.

Hlavné cieľové ukazovatele účinnosti boli miera objektívnej odpovede na liečbu (*objective response rate*, ORR) a trvanie odpovede na liečbu (*duration of response*, DOR) posúdené pomocou zaslepeného nezávislého centrálného hodnotenia (*blinded independent central review*, BICR) vykonaného rádiológmi podľa Kritérií hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch (*response evaluation criteria in solid tumours*, RECIST), verzia 1.1. Populácia pre analýzu účinnosti bola definovaná ako pacientky, ktoré mali podľa BICR merateľné ochorenie pri zaradení do štúdie a ktorých sledovanie („follow-up“) trvalo minimálne 24 týždňov, alebo ktorých sledovanie trvalo kratšie ako 24 týždňov a u ktorých bola liečba ukončená z dôvodu nežiaducich udalostí alebo progresie ochorenia.

V štúdi GARNET bola účinnosť hodnotená u celkovo 143 pacientok s dMMR/MSI-H EC. U týchto 143 pacientok boli východiskové charakteristiky takéto: medián veku bol 65 rokov (52 % bolo vo veku 65 rokov alebo staršie); 77 % bolo beloškého pôvodu, 3,5 % bolo ázijského pôvodu, 2,8 % bolo černoškého pôvodu; a PS podľa ECOG bol 0 (39%) alebo 1 (61 %). V čase stanovenia diagnózy bolo 21 % pacientok s dMMR/MSI-H EC v štádiu IV podľa FIGO. Pri zaradení do štúdie (najaktuálnejšie FIGO štádium) bolo 67 % pacientok vo FIGO štádiu IV. Medián počtu predchádzajúcich línii liečby bol jeden: 63 % pacientok malo jednu predchádzajúcu líniu, 37 % malo dve alebo viac predchádzajúcich línii. Štyridsaťdeväť pacientok (34 %) dostávalo iba neoadjuvantnú alebo adjuvantnú liečbu pred účasťou v štúdi.

Prítomnosť dMMR/MSI-H statusu v nádore bola prospektívne stanovená pomocou lokálne vykonaných testov. Použité boli lokálne diagnostické testy (IHC, PCR alebo NGS), ktoré boli dostupné na pracoviskách zapojených do štúdie, aby sa zistilo, či sa nádorový materiál vyznačuje dMMR/MSI-H. Na väčšine pracovísk bola použitá IHC, pretože bola najčastejšie dostupným testom.

V tabuľke 6 sú uvedené údaje o účinnosti u 143 pacientok. Medián celkového trvania liečby v týždňoch bol 34 (v rozsahu 2 až 220). Dvadsaťštyri percent pacientok, ktoré dostali akékoľvek množstvo dostarlimabu, dostávalo liečbu v trvaní > 102 týždňov (2 roky).

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti v GARNET, týkajúce sa pacientok s dMMR/MSI-H EC

Cieľový ukazovateľ	Výsledky (N = 143) ^a
Miera objektívnej odpovede na liečbu (<i>objective response rate, ORR</i>)	
ORR n (%) (95 % IS)	65 (45,5) (37,1; 54,0)
Miera úplnej odpovede na liečbu, n (%)	23 (16,1)
Miera čiastočnej odpovede na liečbu, n (%)	42 (29,4)
Trvanie odpovede na liečbu (<i>duration of response, DOR</i>)^b	
Medián v mesiacoch (rozmedzie)	Nebol dosiahnutý
Pacientky s trvaním liečby ≥ 12 mesiacov, n (%)	52 (80,0)
Pacientky s trvaním liečby ≥ 24 mesiacov, n (%)	29 (44,6)
Miera kontroly ochorenia (<i>disease control rate, DCR</i>)^c	
DCR n (%) (95 % IS)	86 (60,1) (51,6; 68,2)

IS: Interval spoľahlivosti

^a Údaje účinnosti s mediánom sledovania 27,6 mesiacov (v čase uzávierky údajov 1. novembra 2021).

^b Pre pacientky s čiastočnou alebo úplnou odpoveďou na liečbu.

^c Zahŕňa pacientky s úplnou odpoveďou, čiastočnou odpoveďou a stabilizáciou ochorenia najmenej 12 mesiacov.

Účinnosť a status PD-L1

Klinická aktivita bola pozorovaná bez ohľadu na hodnotu kombinovaného pozitívneho skóre (*combined positive score*, CPS) expresie PD-L1 na nádorových bunkách, stanovenej pomocou IHC. Vzťah medzi statusom PD-L1 a účinnosťou bol analyzovaný *post-hoc* u pacientok s dostupnými vzorkami nádorového tkaniva (N = 81) z kohorty A1 štúdie GARNET, zahrnutými do populácie pre analýzu účinnosti, s uzávierkou údajov k 1. marcu 2020. U 23 pacientok, u ktorých mala expresia PD-L1 hodnotu CPS < 1 %, bola ORR 30,4 % (7/23, 95 % IS: 13,2; 52,9) a u 58 pacientok, u ktorých mala expresia PD-L1 hodnotu CPS ≥ 1 %, bola ORR 55,2 % (32/58, 95 % IS: 41,5; 68,3).

Staršie pacientky

Zo 108 pacientok liečených dostarlimabom v štúdi GARNET, zahrnutých v populácii pre analýzu účinnosti, bolo 50,0 % starších ako 65 rokov.

V populácii starších pacientok boli pozorované konzistentné výsledky, pričom ORR podľa BICR (95 % IS) bola 42,6 % (29,2 %, 56,8 %) u pacientok vo veku ≥ 65 rokov.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s dostarlimabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe všetkých stavov zahrnutých v kategórii zhubné nádory okrem nádorov hematopoetického a lymfatického tkaniva (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) dostarlimabu bola hodnotená v monoterapii a pri podávaní v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom.

Dostarlimab v monoterapii alebo v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom bol charakterizovaný pomocou populačnej FK analýzy zahŕňajúcej 869 pacientok s rôznymi solidnými nádormi vrátane 546 pacientok s EC. Pri podávaní v odporúčanej terapeutickej dávke v monoterapii (500 mg podávaných intravenózne raz za 3 týždne, celkovo 4 dávky, po ktorých nasleduje podávanie 1 000 mg raz za 6 týždňov) alebo v odporúčanej terapeutickej dávke v kombinácii s karboplatinou a

paklitaxelom (500 mg podávaných intravenózne raz za 3 týždne, celkovo 6 dávok, po ktorých nasleduje podávanie 1 000 mg raz za 6 týždňov) vykazuje dostarlimab približne dvojnásobnú kumuláciu (c_{min}), čo je zhodné s terminálnym polčasom ($t_{1/2}$). Expozícia dostarlimabu v monoterapii a/alebo v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom bola podobná.

Absorpcia

Dostarlimab sa podáva intravenóznou cestou, a preto odhady absorpcie nie sú aplikovateľné.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem dostarlimabu v rovnovážnom stave je približne 5,8 l (CV % [percentuálny koeficient variácie] 14,9 %).

Biotransformácia

Dostarlimab je terapeutická mAb IgG4 a predpokladá sa, že sa katabolizuje na malé peptidy, aminokyseliny a malé uhľohydráty v lyzozóme po transporte mechanizmom endocytózy fluidnej fázy alebo endocytózy sprostredkovanej receptormi. Produkty degradácie sú vylučované renálnou exkréciou alebo sú vrátené do poolu (zásoby) živín bez toho, že by mali biologické účinky.

Eliminácia

Priemerný klírens v rovnovážnom stave je 0,007 l/h (CV % 30,2 %). $t_{1/2}$ v rovnovážnom stave je 23,2 dňa (CV % 20,8 %).

Odhadovaný klírens dostarlimabu bol o 7,8 % nižší, keď sa dostarlimab podával v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom. Neprejavil sa žiadny významný vplyv na expozíciu dostarlimabu.

Linearita/nelinearita

Expozícia (maximálna koncentrácia [c_{max}] aj plocha pod časovou krivkou koncentrácie [$AUC_{0-\tau}$] a [$AUC_{0-\infty}$]) bola približne úmerná dávke.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Na základe vzťahov medzi expozíciou a účinnosťou a expozíciou a bezpečnosťou nie sú žiadne klinicky významné rozdiely v účinnosti a v bezpečnosti po zdvojnásobení expozície dostarlimabu. Úplné obsadenie receptora, ktoré bolo hodnotené pomocou priamej väzby na PD-1 aj pomocou funkčnej analýzy produkcie interleukínu 2 (IL-2), bolo zachované počas celého dávkovacieho intervalu stanoveného pre odporúčanú terapeutickú dávku.

Osobitné populácie

Populačná FK analýza údajov od pacientok a pacientov svedčí o tom, že vek (rozmedzie: 24 až 86 rokov), pohlavie alebo rasa, etnická príslušnosť alebo typ nádoru nemajú žiadny klinicky významný vplyv na klírens dostarlimabu.

Porucha funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek bola hodnotená na základe odhadovaného klírensu kreatinínu [CL_{CR} ml/min] (normálna funkcia: $CL_{CR} \geq 90$ ml/min, $n = 305$; mierna porucha: $CL_{CR} = 60 - 89$ ml/min, $n = 397$; stredne závažná porucha: $CL_{CR} = 30 - 59$ ml/min, $n = 164$; závažná porucha: $CL_{CR} = 15 - 29$ ml/min, $n = 3$ a ochorenie obličiek v konečnom štádiu (*end-stage renal disease*, ESRD): $CL_{CR} < 15$ ml/min, $n = 1$). Vplyv poruchy funkcie obličiek na klírens dostarlimabu bol hodnotený pomocou populačných farmakokinetických analýz u pacientok a pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientkami a pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Nezistili sa

399 bilirubínu (*total bilirubin*, TB) a hladina AST $\leq$ horná hranica referenčného rozpätia (*upper limit of normal*, ULN), n = 772; mierna porucha: hladina TB > ULN až 1,5-násobok ULN alebo hladina AST > ULN, n = 92; a stredne závažná porucha: hladina TB > 1,5- až 3-násobok ULN, akákoľvek hladina AST, n = 5). Vplyv poruchy funkcie pečene na klírens dostarlimabu bol hodnotený pomocou populačných farmakokinetických analýz u pacientok a pacientov s miernou poruchou funkcie pečene v porovnaní s pacientkami a pacientmi s normálnou funkciou pečene. Nezistili sa žiadne klinicky významné rozdiely v klírense dostarlimabu medzi pacientkami a pacientmi s miernou poruchou funkcie pečene a pacientkami a pacientmi s normálnou funkciou pečene. K dispozícii sú obmedzené údaje týkajúce sa pacientok a pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene a nie sú žiadne údaje týkajúce sa pacientok a pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe štúdií toxicity po opakovanom podávaní trvajúcich až 3 mesiace a vykonaných na opiciach rodu *Cynomolgus* neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Neuskutočnili sa žiadne štúdie hodnotiace karcinogénny alebo genotoxický potenciál dostarlimabu. Štúdie reprodukčnej a vývinovej toxicity na zvieratách sa s dostarlimabom neuskutočnili. V myšiach modeloch gravidity sa preukázalo, že blokáda signalizácie PD-L1 narušuje toleranciu voči plodu a vedie k zvýšenej strate plodu. Tieto výsledky naznačujú, že podávanie dostarlimabu počas gravidity sa môže spájať s rizikom poškodenia plodu vrátane zvýšeného výskytu potratov alebo mŕtvonarodených detí.

V 1-mesačných a 3-mesačných štúdiách toxicity po opakovanom podávaní nebol pozorovaný žiadny zjavný vplyv na reprodukčné orgány samcov a samíc opíc; tieto výsledky však vôbec nemusia odzrkadľovať potenciálne klinické riziko z dôvodu nezrelosti reprodukčného systému zvierat použitých v štúdiách. Toxické účinky na fertilitu preto zostávajú neznáme.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

citrónan trisodný, dihydrát (E331)
kyselina citrónová, monohydrát (E330)
L-arginínium-chlorid
chlorid sodný
polysorbát 80 (E433)
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

Po riedení

Ak sa nariadený roztok nepoužije ihneď, jeho chemická a fyzikálna stabilita je preukázaná na 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C a na 6 hodín pri izbovej teplote (do 25 °C) od času prípravy/riedenia až do konca podávania.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml injekčná liekovka z číreho, bórosilikátového skla typu I, so šedou chlórbutylovou elastomérovou zátkou potiahnutou fluóropolymérom, uzatvorená vyklápacím hliníkovým viečkom, ktorá obsahuje 500 mg dostarlimabu.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava/riedenie

Parenterálne podávané lieky sa pred podaním majú zrakom skontrolovať, či neobsahujú tuhé častice a nemajú zmenenú farbu. JEMPERLI je mierne opalescenný, bezfarebný až žltý roztok. Zlikvidujte injekčnú liekovku, ak v nej spozorujete viditeľné častice.

JEMPERLI je kompatibilný s i.v. vakom vyrobeným z polyvinylchloridu (PVC) s di(2-etylhexyl)-ftalátom (DEHP) alebo bez neho, etylénvinylacetátu, polyetylénu (PE), polypropylénu (PP) alebo zmesi polyolefínov (PP+PE) a injekčnou striekačkou vyrobenou z PP.

Pre 500 mg dávku odoberte 10 ml lieku JEMPERLI z injekčnej liekovky a preneste ich do intravenózneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %). Konečná koncentrácia nariedeného roztoku má byť medzi 2 mg/ml a 10 mg/ml. Celkový objem infúzneho roztoku nesmie presiahnuť 250 ml. Môže si to vyžadovať odobratie objemu rozpúšťadla z intravenózneho vaku pred pridaním objemu lieku JEMPERLI do i.v. vaku.

- Napríklad, ak pripravujete dávku 500 mg v 250 ml intravenóznom vaku s rozpúšťadlom, na dosiahnutie koncentrácie 2 mg/ml bude potrebné odobrať 10 ml rozpúšťadla z 250 ml intravenózneho vaku. Potom sa z injekčnej liekovky odoberie 10 ml lieku JEMPERLI a preniesie sa do intravenózneho vaku.

Pre 1 000 mg dávku odoberte 10 ml lieku JEMPERLI z každej z dvoch injekčných liekoviek (odoberte celkovo 20 ml) a preneste ich do intravenózneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %). Konečná koncentrácia nariedeného roztoku má byť medzi 4 mg/ml a 10 mg/ml. Celkový objem infúzneho roztoku nesmie presiahnuť 250 ml. Môže si to vyžadovať odobratie objemu rozpúšťadla z i.v. vaku pred pridaním objemu lieku JEMPERLI do intravenózneho vaku.

- Napríklad, ak pripravujete dávku 1 000 mg v 250 ml intravenóznom vaku s rozpúšťadlom, na dosiahnutie koncentrácie 4 mg/ml bude potrebné odobrať 20 ml rozpúšťadla z 250 ml intravenózneho vaku. Potom sa z každej z dvoch injekčných liekoviek odoberie 10 ml lieku JEMPERLI, celkovo 20 ml, a preniesie sa do intravenózneho vaku.

Premiešajte nariedený roztok jemným prevrátením vaku. S infúznym vakom netraste. Zlikvidujte všetok nepoužitý roztok, ktorý zostane v injekčnej liekovke.

Uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnej škatulke až do času prípravy, aby ste liek chránili pred svetlom. Pripravená dávka sa môžu uchovávať jedným z nasledovných spôsobov:

- Pri izbovej teplote do 25 °C najviac 6 hodín od času riedenia až do konca podávania infúzie.
- V chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C najviac 24 hodín od času riedenia až do konca podávania infúzie. Ak sa nariadený roztok uchováva v chladničke, pred podaním ho nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.

Podávanie

JEMPERLI má podávať zdravotnícky pracovník intravenóznou infúziou pomocou intravenózne infúzne pumpy počas 30 minút. Hadičky majú byť vyrobené z PVC, silikónu vytvrdeného platinou alebo PP; súčiastky majú byť vyrobené z PVC alebo polykarbonátu a ihly majú byť vyrobené z nehrdzavejúcej ocele. Počas podávania lieku JEMPERLI sa musí použiť 0,2 alebo 0,22 mikrometrový in-line polyétersulfónový (PES) filter.

JEMPERLI sa nesmie podávať formou intravenózne pretlakovej infúzie (tzv. *i v. push*) ani intravenózne bolusovej injekcie.

Nepodávajte súbežne iné lieky rovnakou infúznou hadičkou.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Írsko
D24 YK11

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/21/1538/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. apríla 2021

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. februára 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken, PA, 19428
Spojené štáty americké

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku JEMPERLI (dostarlimab) na trh v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii musí dohodnúť s kompetentnou národnou autoritou na obsahu a formáte edukačného programu.

Cieľom edukačného programu je zvýšiť povedomie pacientok o prejavoch a príznakoch možných imunitne podmienených nežiaducich reakcií v súvislosti s liečbou dostarlimabom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom bude JEMPERLI dostupný na trhu, bol všetkým zdravotníckym pracovníkom, o ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať JEMPERLI, poskytnutý nasledujúci edukačný materiál:

- Karta pacientky.

Karta pacientky má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Opis hlavných prejavov a príznakov imunitne podmienených nežiaducich reakcií.
- Že je dôležité okamžite informovať ošetrojúceho lekára/zdravotnú sestru, ak sa u pacientky vyskytnú alebo zhoršia príznaky a že je dôležité, aby sa pacientka nepokúšala liečiť svojpomocne.
- Že je dôležité nosiť kartu pacientky vždy so sebou a ukázať ju pri návštevách zdravotníckeho zariadenia všetkým zdravotníckym pracovníkom iným než je lekár, ktorý pacientke liek predpisuje (napr. zdravotníckym pracovníkom na pohotovosti).
- Má obsahovať kontaktné údaje lekára, ktorý pacientke predpisuje JEMPERLI, a upozornenie určené všetkým zdravotníckym pracovníkom vrátane tých, ktorí poskytujú urgentnú zdravotnú starostlivosť, že pacientka je liečená liekom JEMPERLI.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA

1. NÁZOV LIEKU

JEMPERLI 500 mg koncentrát na infúzny roztok
dostarlimab

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka s 10 ml sterilného koncentrátu obsahuje 500 mg dostarlimabu.
Každý ml sterilného koncentrátu obsahuje 50 mg dostarlimabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: citrónan trisodný, dihydrát; kyselina citrónová, monohydrát; L-arginínium-chlorid; chlorid sodný; polysorbát 80; voda na injekciu.
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka s objemom 10 ml (500 mg)

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Informáciu o čase použiteľnosti nariedeného lieku nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Írsko
D24 YK11

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/21/1538/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

JEMPERLI 500 mg sterilný koncentrát
dostarlimab
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOT
--

10 ml (500 mg)

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

JEMPERLI 500 mg koncentrát na infúzny roztok dostarlimab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám poskytne kartu pacientky. Dbajte na to, aby ste počas vašej liečby liekom JEMPERLI mali túto kartu vždy pri sebe.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je JEMPERLI a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný JEMPERLI
3. Ako sa JEMPERLI podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať JEMPERLI
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je JEMPERLI a na čo sa používa

JEMPERLI obsahuje liečivo dostarlimab, čo je *monoklonálna protilátka*, čiže typ bielkoviny navrhnutý tak, aby rozpoznala špecifickú cieľovú látku v tele a naviazala sa na ňu.

JEMPERLI účinkuje tak, že pomáha vášmu imunitnému systému bojovať proti rakovine.

JEMPERLI sa používa u dospelých žien na liečbu druhu rakoviny, ktorá sa nazýva *karcinóm endometria* (rakovina výstelky maternice). Podáva sa, keď je rakovina prvýkrát diagnostikovaná, rozšírila sa, alebo keď nemôže byť odstránená chirurgicky alebo keď došlo k jej progresii (zhoršeniu) počas predchádzajúcej liečby alebo po nej.

JEMPERLI sa môže podávať v kombinácii s inými protinádorovými liekmi. Je dôležité, aby ste si prečítali aj písomné informácie iných protinádorových liekov, ktoré môžete dostávať. Ak máte akékoľvek otázky o týchto liekoch, opýtajte sa vášho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný JEMPERLI

JEMPERLI nesmiete dostať:

- ak ste alergická na dostarlimab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám začnú podávať JEMPERLI, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak máte:

- problémy s imunitným systémom;
- problémy s pľúcami alebo s dýchaním;

- problémy s pečeňou alebo s obličkami;
- závažnú vyrážku;
- akékoľvek iné zdravotné problémy.

Príznaky, na ktoré si musíte dávať pozor

JEMPERLI môže mať závažné vedľajšie účinky, ktoré niekedy môžu byť život ohrozujúce a môžu viesť k smrti. Tieto vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby alebo dokonca po skončení liečby. V rovnakom čase sa u vás môže vyskytnúť viac ako jeden vedľajší účinok.

Potrebujete poznať možné príznaky, aby vám váš lekár v prípade potreby mohol poskytnúť liečbu vedľajších účinkov.

➔ **Prečítajte si informáciu** pod „Príznaky závažných vedľajších účinkov“ v časti 4. Ak máte akékoľvek otázky alebo obavy, porozprávajte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Deti a dospievajúci

JEMPERLI sa nemá používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a JEMPERLI

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre**.

Niektoré lieky môžu ovplyvňovať účinok lieku JEMPERLI:

- lieky, ktoré oslabujú imunitný systém – napríklad *kortikosteroidy* ako prednizón.

➔ Ak užívate akýkoľvek z týchto liekov, **povedzte to svojmu lekárovi**.

Počas vašej liečby liekom JEMPERLI vám však váš lekár môže podávať kortikosteroidy na zmiernenie niektorých vedľajších účinkov, ktoré sa u vás môžu vyskytnúť.

Tehotenstvo

- **JEMPERLI vám nesmie byť podávaný, ak ste tehotná**, iba ak vám to váš lekár výslovne odporúča.
- Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám bude podaný tento liek.
- JEMPERLI môže spôsobiť poškodenie alebo smrť nenarodeného dieťaťa (plodu).
- Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte používať účinnú **antikoncepciu** počas liečby liekom JEMPERLI a aspoň 4 mesiace po vašej poslednej dávke.

Dojčenie

- Ak dojčíte, **poraďte sa so svojím lekárom** predtým, ako vám bude podaný tento liek.
- **Nesmiete dojčiť** počas liečby a aspoň 4 mesiace po vašej poslednej dávke lieku JEMPERLI.
- Nie je známe, či účinná zložka lieku JEMPERLI prechádza do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že JEMPERLI ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa však u vás vyskytnú vedľajšie účinky, ktoré ovplyvňujú vašu schopnosť sústrediť sa a reagovať, pri vedení vozidiel a obsluhu strojov musíte byť opatrní.

JEMPERLI obsahuje polysorbát 80

Tento liek obsahuje 2 mg polysorbátu 80 v každej jednotke dávkovania. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

JEMPERLI obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. JEMPERLI však bude zmiešaný s roztokom, ktorý môže obsahovať sodík, predtým ako vám bude podaný. Ak ste na diéte s nízkym obsahom sodíka, poraďte sa so svojím lekárom.

3. Ako sa JEMPERLI podáva

JEMPERLI vám bude podávaný v nemocnici alebo na klinike pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou rakoviny.

Ak sa JEMPERLI podáva samostatne, odporúčaná dávka lieku JEMPERLI je 500 mg raz za 3 týždne, celkovo 4 dávky, po ktorých nasleduje podávanie 1 000 mg raz za 6 týždňov, všetky nasledujúce dávky.

Ak sa JEMPERLI podáva v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom, odporúčaná dávka JEMPERLI je 500 mg raz za 3 týždne, celkovo 6 dávok, po ktorých nasleduje podávanie 1 000 mg raz za 6 týždňov, všetky nasledujúce dávky.

Váš lekár vám bude podávať JEMPERLI infúziou do žily (*vnútrožilovou infúziou*) počas približne 30 minút.

Váš lekár rozhodne, koľko cyklov liečby potrebujete.

Ak zabudnete na návštevu, na ktorej máte dostať JEMPERLI

➔ **Ihneď kontaktujte svojho lekára alebo nemocnicu**, aby ste si dohodli nový termín návštevy.

Je veľmi dôležité, aby ste nevynechali dávku tohto lieku.

Ak prestanete dostávať JEMPERLI

Ak ukončíte vašu liečbu, váš liek môže prestať účinkovať. Neukončujte liečbu liekom JEMPERLI, pokiaľ sa o tom neporozprávate so svojím lekárom.

Karta pacientky

Dôležité informácie z tejto písomnej informácie môžete nájsť v karte pacientky, ktorú vám dal váš lekár. Je dôležité, aby ste túto kartu pacientky nosili so sebou a ukázali ju vášmu partnerovi alebo osobám, ktoré sa o vás starajú.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a potrebujete vedieť, na aké príznaky si máte dávať pozor.

Príznaky závažných vedľajších účinkov

JEMPERLI môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky. Ak sa u vás objavia príznaky, **musíte to čo najskôr povedať svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre**. váš lekár vám môže podávať ďalšie lieky, aby zabránili vzniku závažnejších komplikácií a zmiernili vaše príznaky. váš lekár môže rozhodnúť, že odloží podanie vašej dávky lieku JEMPERLI alebo že vašu liečbu natrvalo ukončí.

Ochorenia	Možné príznaky
Zápal pľúc (<i>pneumonitída</i>)	- dýchavičnosť - bolesť na hrudníku - novovzniknutý alebo zhoršený kašeľ
Zápal čriev (<i>kolitída, enteritída, gastrointestinálna vaskulitída</i>)	- hnačka alebo častejšie vyprázdňovanie stolice ako zvyčajne - čierna, dechtovitá, lepkavá stolica; krv alebo hlien v stolici - silná bolesť brucha alebo citlivosť brucha na dotyk - pocit na vracanie (<i>nauzea</i>), vracanie (<i>vomitus</i>)
Zápal pažeráka a žalúdka (<i>ezofagitída, gastritída</i>)	- problémy s prehĺtaním - znížená chuť do jedla - pálenie v hrudníku (pálenie záhy) - bolesť na hrudníku alebo v hornej časti brucha - pocit na vracanie (<i>nauzea</i>), vracanie (<i>vomitus</i>)
Zápal pečene (<i>hepatitída</i>)	- pocit na vracanie (<i>nauzea</i>), vracanie (<i>vomitus</i>) - nechutenstvo - bolesť na pravej strane brucha - zožltnutie kože alebo očných bielok - tmavo sfarbený moč - krvácanie alebo ľahšia tvorba modrín ako zvyčajne
Zápal žliaz produkujúcich hormóny (<i>hlavne štítnej žľazy, hypofýzy, nadobličiek, podžalúdkovej žľazy</i>)	- rýchly tlkot srdca - úbytok telesnej hmotnosti alebo prírastok telesnej hmotnosti - zvýšené potenie - vypadávanie vlasov - pocit chladu - zápcha - bolesť brucha - hlbší hlas - bolesť svalov - závrat alebo mdloba - bolesť hlavy, ktorá neustupuje, alebo nezvyčajná bolesť hlavy
Cukrovka I. typu, vrátane diabetickej ketoacidózy (kyselina v krvi, ktorá sa tvorí pri cukrovke)	- väčší pocit hladu alebo smädu ako zvyčajne - častejšia potreba močenia, vrátane v noci - úbytok telesnej hmotnosti - pocit na vracanie (<i>nauzea</i>), vracanie (<i>vomitus</i>) - bolesť brucha - únava - nezvyčajná ospalosť - ťažkosti s jasným myslením - dych, ktorý vonia sladko alebo po ovocí - hlboké alebo rýchle dýchanie
Zápal obličiek (<i>nefritída</i>)	- zmeny množstva alebo farby moču - opuch členkov - nechutenstvo - krv v moči
Zápal kože	- vyrážka, svrbenie, suchá koža, olupovanie kože alebo kožné lézie - vredy v ústach, v nose, v hrdle alebo v oblasti pohlavných orgánov

Ochorenia	Možné príznaky
Zápal srdcového svalu (myokarditída)	• problémy s dýchaním • závrat alebo mdloba • horúčka • bolesť na hrudníku a tlak na hrudníku • príznaky podobné chrípke
Zápal mozgu alebo nervového systému (myastenický syndróm/myasténia gravis, Guillainov-Barrého syndróm, encefalitída)	• stuhnutosť krku • bolesť hlavy • horúčka, zimnica • vracanie • citlivosť očí na svetlo • slabosť očných svalov, ovisnutie očných viečok • suché oči a rozmazané videnie • ťažkosti s prehĺtaním • porucha reči • zmätenosť a ospalosť • závrat • strata citlivosti, pichanie alebo mravčenie v dlaniach a chodidlách • bolesť • bolesť svalov • ťažkosti s chôdzou alebo zdvíhaním predmetov • neprirodzený srdcový tep/pulz alebo krvný tlak
Zápal miechy (myelitída)	• bolesť • necitlivosť • trpnutie alebo slabosť v rukách alebo nohách • problémy s močovým mechúrom alebo črevami vrátane častejšej potreby močenia, neschopnosti udržať moč, ťažkostí pri močení a zápchy
Zápal očí	• zmeny zraku
Zápal iných orgánov	• závažná alebo pretrvávajúca bolesť svalov alebo kĺbov • závažná svalová slabosť • opuchnuté alebo studené ruky alebo nohy • únava

Reakcie súvisiace s infúziou

U niektorých ľudí sa môžu objaviť reakcie podobné alergickým reakciám, keď dostávajú infúziu. Zvyčajne sa objavujú v priebehu niekoľkých minút alebo hodín, ale môžu sa objaviť po uplynutí až 24 hodín po infúzii.

Príznaky zahŕňajú:

- dýchavičnosť alebo pískavé dýchanie;
- svrbenie alebo vyrážku;
- návaly tepla;
- závrat;
- zimnicu alebo triašku;
- horúčku;
- pokles krvného tlaku (pocit na odpadnutie).

Odvvrhnutie transplantovaného solídneho (pevného) orgánu alebo iné komplikácie vrátane reakcie štetu proti hostiteľovi (GvHD z anglického graft-versus-host disease) u osôb, ktoré podstúpili transplantáciu kostnej drene (kmeňových buniek), pri ktorej boli použité kmeňové bunky od darcu (nazývanú alogénna transplantácia). Tieto komplikácie môžu byť závažné a môžu viesť k smrti. Tieto komplikácie sa môžu vyskytnúť, ak ste podstúpili transplantáciu buď pred liečbou liekom JEMPERLI, alebo po nej. Váš lekár u vás bude sledovať výskyt týchto komplikácií.

➔ Ak si myslíte, že možno máte takúto reakciu, **ihneď vyhľadajte lekársku pomoc**.

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené pri samostatnom podávaní liekom JEMPERLI.

Veľmi časté vedľajšie účinky – (môžu postihovať **viac ako 1 z 10** osôb):

- zníženie počtu červených krviniek (*anémia*);
- znížená aktivita štítnej žľazy;
- hnačka; pocit na vracanie (*nauzea*); vracanie (*vomitus*);
- začervenanie kože alebo kožná vyrážka; tvorba pľuzgierov na koži alebo na slizniciach; svrbivá koža;
- bolesť kĺbov;
- vysoká teplota; horúčka;
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvi.

➔ Príznaky možných závažných vedľajších účinkov si **overte v tabuľke** vyššie.

Časté vedľajšie účinky – (môžu postihovať **menej ako 1 z 10** osôb):

- nadmerná činnosť štítnej žľazy;
- znížené vylučovanie nadobličkových hormónov (*adrenálna insuficiencia*);
- zápal pľúc;
- zápal výstelky hrubého čreva;
- zápal podžalúdkovej žľazy;
- zápal žalúdka;
- zápal pečene;
- bolesť svalov;
- zimnica;
- reakcia na infúziu;
- reakcia z precitlivenosti na infúziu.

➔ Príznaky možných závažných vedľajších účinkov si **overte v tabuľke** vyššie.

Menej časté vedľajšie účinky – (môžu postihovať **menej ako 1 zo 100** osôb):

- zápal mozgu;
- rozpad červených krviniek (*autoimunitná hemolytická anémia*);
- zápal hypofýzy (podmozgovej žľazy) nachádzajúcej sa na spodine mozgu;
- zápal štítnej žľazy;
- cukrovka 1. typu alebo komplikácie súvisiace s cukrovkou (*diabetická ketoacidóza*);
- zápal pažeráka;
- ochorenie, pri ktorom svaly zoslabnú a dochádza k rýchlej únave svalov (*myasténia gravis*);
- zápal kĺbov;
- zápal svalov;
- zápal oka – dúhovky (farebnej časti oka) a ciliárneho telesa (oblasť okolo dúhovky);
- zápal obličiek.

➔ Príznaky možných závažných vedľajších účinkov si **overte v tabuľke** vyššie.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré boli hlásené (častosť výskytu neznáma):

- celiakia (charakterizovaná príznakmi, ako je bolesť žalúdka, hnačka a plynatosť po konzumácii jedla s obsahom gluténu);
- nedostatok alebo zníženie množstva tráviacich enzýmov tvorených v pankrease (*exokrinná pankreatická nedostatočnosť*).

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené pri podávaní liekom JEMPERLI v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom.

Veľmi časté vedľajšie účinky – (môžu postihovať **viac ako 1 z 10** osôb):

- znížená činnosť štítnej žľazy;

- kožná vyrážka;
- suchá koža;
- vysoká teplota; horúčka;
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvi.

➔ Príznaky možných závažných vedľajších účinkov si **overte v tabuľke** vyššie.

Časté vedľajšie účinky – (môžu postihovať **menej ako 1 z 10** osôb):

- nadmerná činnosť štítnej žľazy;
- zápal pľúc;
- zápal výstelky hrubého čreva;
- zápal podžalúdkovej žľazy.

➔ Príznaky možných závažných vedľajších účinkov si **overte v tabuľke** vyššie.

Menej časté vedľajšie účinky – (môžu postihovať **menej ako 1 zo 100** osôb):

- zápal štítnej žľazy;
- znížené vylučovanie nadobličkových hormónov (*adrenálna insuficiencia*);
- cukrovka 1. typu;
- ochorenie, pri ktorom svaly zoslabnú a dochádza k rýchlej únave svalov (*myasténia gravis*);
- zápal nervov, ktorý môže viesť k bolesti, strate citlivosti, slabosti svalov a problémom s chôdzou (*Guillainov-Barrého syndróm*);
- zápal srdcového svalu;
- zápal žalúdka;
- zápal krvných ciev pažeráka, žalúdka alebo hrubého čreva;
- zápal oka;
- zápal kĺbov;
- zápal svalov;
- zápal v celom tele.

➔ Príznaky možných závažných vedľajších účinkov si **overte v tabuľke** vyššie.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré boli hlásené (častosť výskytu neznáma):

- celiakia (charakterizovaná príznakmi, ako je bolesť žalúdka, hnačka a plynatosť po konzumácii jedla s obsahom gluténu);
- nedostatok alebo zníženie množstva tráviacich enzýmov tvorených v pankrease (*exokrinná pankreatická nedostatočnosť*).

➔ Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z týchto príznakov, **čo najskôr kontaktujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru.**

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať JEMPERLI

JEMPERLI vám bude podávaný v nemocnici alebo na klinike a za jeho uchovávanie budú zodpovední zdravotnícki pracovníci.

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na označení injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Ak sa pripravený infúzny roztok nepoužije ihneď, môže sa uchovávať najviac 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C alebo najviac 6 hodín pri izbovej teplote (do 25 °C) od času prípravy/riedenia až do konca podávania.

Nepoužite tento liek, ak obsahuje viditeľné častice.

Neuchovávajte nepoužitý liek na opakované použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo JEMPERLI obsahuje

- Liečivo je dostarlimab.
- Jedna injekčná liekovka s 10 ml koncentrátu na infúzny roztok (sterilného koncentrátu) obsahuje 500 mg dostarlimabu.
- Každý ml koncentrátu na infúzny roztok obsahuje 50 mg dostarlimabu.
- Ďalšie zložky sú citrónan trisodný, dihydrát (E331); kyselina citrónová, monohydrát (E330); L-arginínium-chlorid; chlorid sodný; polysorbát 80 (E433) a voda na injekciu (pozri časť 2).

Ako vyzerá JEMPERLI a obsah balenia

JEMPERLI je číry až mierne opalescenčný, bezfarebný až žltý roztok, v podstate bez viditeľných častíc.

Dodáva sa v škatuľke obsahujúcej jednu sklenenú injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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 hf.
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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Príprava/riedenie, uchovávanie a podávanie infúzneho roztoku:

- Parenterálne podávané lieky sa pred podaním majú zrakom skontrolovať, či neobsahujú tuhé častice a nemajú zmenenú farbu. JEMPERLI je mierne opalescenný, bezfarebný až žltý roztok. Zlikvidujte injekčnú liekovku, ak v nej spozorujete viditeľné častice.
- JEMPERLI je kompatibilný s i.v. vakom vyrobeným z polyvinylchloridu (PVC) s di(2-etylhexyl)-ftalátom (DEHP) alebo bez neho, etylénvinylacetátu, polyetylénu (PE), polypropylénu (PP) alebo zmesi polyolefinov (PP+PE) a injekčnou striekačkou vyrobenou z PP.
- Pre 500 mg dávku odoberte 10 ml lieku JEMPERLI z injekčnej liekovky a preneste ich do intravenózneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %). Konečná koncentrácia nariedeného roztoku má byť medzi 2 mg/ml a 10 mg/ml. Celkový objem infúzneho roztoku nesmie presiahnuť 250 ml. Môže si to vyžadovať odobratie objemu rozpúšťadla z i.v. vaku pred pridaním objemu lieku JEMPERLI do i.v. vaku.
 - Napríklad, ak pripravujete dávku 500 mg v 250 ml i.v. vaku s rozpúšťadlom, na dosiahnutie koncentrácie 2 mg/ml bude potrebné odobrať 10 ml rozpúšťadla z 250 ml i.v. vaku. Potom sa z injekčnej liekovky odoberie 10 ml lieku JEMPERLI a preniesie sa do i.v. vaku.
- Pre 1 000 mg dávku odoberte 10 ml lieku JEMPERLI z každej z dvoch injekčných liekoviek (odoberte celkovo 20 ml) a preneste ich do intravenózneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %). Konečná koncentrácia nariedeného roztoku má byť medzi 4 mg/ml a 10 mg/ml. Celkový objem infúzneho roztoku nesmie presiahnuť 250 ml. Môže si to vyžadovať odobratie objemu rozpúšťadla z i.v. vaku pred pridaním objemu lieku JEMPERLI do i.v. vaku.
 - Napríklad, ak pripravujete dávku 1 000 mg v 250 ml i.v. vaku s rozpúšťadlom, na dosiahnutie koncentrácie 4 mg/ml bude potrebné odobrať 20 ml rozpúšťadla z 250 ml i.v. vaku. Potom sa z každej z dvoch injekčných liekoviek odoberie 10 ml lieku JEMPERLI, celkovo 20 ml, a preniesie sa do i.v. vaku.
- Premiešajte nariedený roztok jemným prevrátením vaku. S infúznym vakom netraste.
- Zlikvidujte všetok nepoužitý roztok, ktorý zostane v injekčnej liekovke.
- Uchovávajte v pôvodnej škatuľke až do času prípravy, aby ste liek chránili pred svetlom. Pripravená dávka sa môže uchovávať jedným z nasledovných spôsobov:
 - Pri izbovej teplote do 25 °C najviac 6 hodín od času riedenia až do konca podávania infúzie.

- V chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C najviac 24 hodín od času riedenia až do konca podávania infúzie. Ak sa nariadený roztok uchováva v chladničke, pred podaním ho nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.
- JEMPERLI má podávať zdravotnícky pracovník intravenóznou infúziou pomocou intravenózne infúznej pumpy počas 30 minút.
- Hadičky majú byť vyrobené z PVC, silikónu vytvrdeného platinou alebo PP; súčiastky majú byť vyrobené z PVC alebo polykarbonátu a ihly majú byť vyrobené z nehrdzavejúcej ocele.
- Počas podávania lieku JEMPERLI sa musí použiť 0,2 alebo 0,22 mikrometrový in-line polyétersulfónový (PES) filter.
- JEMPERLI sa nesmie podávať formou intravenózne pretlakovej infúzie (tzv. *i.v.* push) ani intravenózne bolusovej injekcie.
- Nepodávajte súbežne iné lieky rovnakou infúznou hadičkou.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.