

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

JEMPERLI 500 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala z 10 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 500 mg dostarlimaba.

En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 50 mg dostarlimaba.

Dostarlimab je humanizirano monoklonsko protitelo imunoglobulin G4 (IgG4) proti beljakovini programirane celične smrti 1 (PD-1), pridobljeno z rekombinantno DNA tehnologijo iz celične kulture sesalcev, v ovarijskih celicah kitajskega hrčka.

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 2 mg polisorbata 80 na odmerek.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rumena raztopina v bistvu brez vidnih delcev.

pH koncentrata za raztopino za infundiranje je približno 6,0 in njena osmolalnost je približno 300 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo JEMPERLI je v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnic s ponovljenim ali napredovalim rakom endometrija (RE) in so kandidatke za sistemsko zdravljenje.

Zdravilo JEMPERLI je kot samostojno zdravljenje (monoterapija) indicirano za zdravljenje odraslih bolnic s ponovljenim ali napredovalim RE s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja pri podvojevanju DNA (dMMR, mismatch repair deficient)/ visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo (MSI-H, microsatellite instability-high), ki je napredoval med predhodnim zdravljenjem z režimom, ki je vseboval platino ali po takšnem zdravljenju.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje morajo uvesti in nadzorovati zdravniki specialisti, izkušeni na področju zdravljenja raka.

Stanje dMMR/MSI-H tumorja je treba določiti z validirano testno metodo, kot so IHC, PCR ali NGS* (za informacije o testnih metodah, ki so bili uporabljeni v študijah, glejte poglavje 5.1).

*IHC = imunohistokemija, PCR = verižna reakcija s polimerazo, NGS = sekvenciranje naslednje generacije.

Odmerjanje

Zdravilo JEMPERLI v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom

Kadar se zdravilo JEMPERLI daje v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom, je treba upoštevati celotna navodila za predpisovanje kombiniranih zdravil (glejte tudi poglavje 5.1).

Priporočeni odmerek je 500 mg dostarlimaba vsake 3 tedne v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom vsake 3 tedne, 6 ciklusev, čemur sledi 1000 mg dostarlimaba kot monoterapija vsakih 6 tednov za vse nadaljnje cikle.

Režim odmerjanja v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom je prikazan v preglednici 1.

Preglednica 1. Režim odmerjanja za zdravilo JEMPERLI v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom

	500 mg enkrat vsake 3 tedne v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom ^a (1 cikel = 3 tedni)						1000 mg enkrat vsakih 6 tednov kot monoterapija do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti, ali za obdobje do 3 let (1 cikel = 6 tednov)			
Ciklus	1. ciklus	2. ciklus	3. ciklus	4. ciklus	5. ciklus	6. ciklus	7. ciklus	8. ciklus	9. ciklus	Nadaljujte odmerjanje na 6 tednov
Teden	1	4	7	10	13	16	19	25	31	

3 tedni med 6. in 7. ciklusom

^a Dajte dostarlimab pred karboplatinom in paklitakselom na isti dan.

Dajanje dostarlimaba se mora nadaljevati glede na priporočeno shemo do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti ali v trajanju do 3 let (glejte poglavje 5.1).

Monoterapija z zdravilom JEMPERLI

Priporočeni odmerek za monoterapijo je 500 mg dostarlimaba na 3 tedne za 4 cikle in nato 1000 mg na 6 tednov za vse nadaljnje cikle.

Režim odmerjanja kot monoterapije prikazuje preglednica 2.

Preglednica 2. Režim odmerjanja zdravila JEMPERLI kot monoterapije

	500 mg enkrat na 3 tedne (1 cikel = 3 tedni)				1000 mg enkrat na 6 tednov do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (1 cikel = 6 tednov)			
Ciklus	1. ciklus	2. ciklus	3. ciklus	4. ciklus	5. ciklus	6. ciklus	7. ciklus	Nadaljujte odmerjanje na 6 tednov
Teden	1	4	7	10	13	19	25	

3 tedni med 4. in 5. ciklusom

Z uporabo dostarlimaba je treba nadaljevati po priporočenem časovnem razporedu do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (glejte poglavje 5.1).

Prilagoditve odmerka

Zmanjšanje odmerka ni priporočljivo. Glede na varnost in prenašanje pri posamezni bolnici bo morda potrebna odložitev odmerka ali prenehanje uporabe. Priporočene prilagoditve za obvladovanje neželenih učinkov so prikazane v preglednici 3.

Podrobne smernice za obvladovanje imunsko pogojenih neželenih učinkov in z infundiranjem povezanih reakcij so opisane v poglavju 4.4.

Preglednica 3. Priporočene prilagoditve odmerka zdravila JEMPERLI		
Imunsko pogojeni neželeni učinki	Stopnja resnosti^a	Prilagoditev odmerka
Kolitis	2. ali 3.	Odložite uporabo odmerka. Znova začnite uporabljati, ko se toksičnost zmanjša na 0. ali 1. stopnjo.
	4.	Trajno prenehajte uporabljati.
Hepatitis	2. stopnja z AST ^b ali ALT ^c > 3- in do 5-kratna ZNM ^d ali celokupni bilirubin > 1,5- in do 3-kratna ZNM	Odložite uporabo odmerka. Znova začnite uporabljati, ko se toksičnost zmanjša na 0. ali 1. stopnjo.
	≥ 3. stopnja z AST ali ALT > 5-kratna ZNM ali celokupni bilirubin > 3-kratna ZNM	Trajno prenehajte uporabljati (izjemo glejte spodaj) ^e .
Sladkorna bolezen tipa 1 (SBT1)	3. ali 4. (hiperglikemija)	Odložite uporabo odmerka. Odmerjanje znova začnite pri ustrezno vodenih, klinično in presnovno stabilnih bolnicah.
Hipofizitis ali nadledvična insuficienca	2., 3. ali 4.	Odložite uporabo odmerka. Znova začnite uporabljati, ko se toksičnost zmanjša na 0. ali 1. stopnjo. V primeru ponovitve ali poslabšanja trajno prenehajte uporabljati ob ustreznem hormonskem zdravljenju.
Hipotiroidizem ali hipertiroidizem	3. ali 4.	Odložite uporabo odmerka. Znova začnite uporabljati, ko se toksičnost zmanjša na 0. ali 1. stopnjo.
Pnevmonitis	2.	Odložite uporabo odmerka. Znova začnite uporabljati, ko se toksičnost zmanjša na 0. ali 1. stopnjo. Če se 2. stopnja ponovi, trajno prenehajte uporabljati.
	3. ali 4.	Trajno prenehajte uporabljati.
Nefritis	2.	Odložite uporabo odmerka. Znova začnite uporabljati, ko se toksičnost zmanjša na 0. ali 1. stopnjo.

Preglednica 3. Priporočene prilagoditve odmerka zdravila JEMPERLI		
Imunsko pogojeni neželeni učinki	Stopnja resnosti^a	Prilagoditev odmerka
	3. ali 4.	Trajno prenehajte uporabljati.
Eksfoliativna dermatološka stanja (npr. SJS ^f , TEN ^g , DRESS ^h)	Domnevano	Odložite uporabo odmerka pri katerikoli stopnji. Znova začnite uporabljati, če ni potrjeno in ko se toksičnost zmanjša na 0. ali 1. stopnjo.
	Potrjeno	Trajno prenehajte uporabljati.
Miokarditis	2., 3. ali 4.	Trajno prenehajte uporabljati.
Resne nevrološke toksičnosti (miastenični sindrom/miastenija gravis, Guillain-Barréjev sindrom, encefalitis, transverzalni mielitis)	2., 3. ali 4.	Trajno prenehajte uporabljati.
Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki (vključno z, vendar ne omejeno samo na: miozitis, sarkoidoza, avtoimunska hemolitična anemija, pankreatitis, iridociklitis, uveitis, diabetična ketoacidoza, artralgijska, zavrnitev presajenega solidnega organa, reakcija presadka proti gostitelju)	3.	Odložite uporabo odmerka. Znova začnite uporabljati, ko se toksičnost zmanjša na 0. ali 1. stopnjo.
	4.	Trajno prenehajte uporabljati.
Ponovitev imunsko pogojenih neželenih učinkov po izboljšanju na ≤ 1. stopnjo (razen pnevmonitisa, glejte zgoraj)	3. ali 4.	Trajno prenehajte uporabljati.
Drugi neželeni učinki	Stopnja resnosti^a	Prilagoditev odmerka
Z infundiranjem povezane reakcije	2.	Odložite uporabo odmerka. Če neželeni učinki minejo v 1 uri po ustavitvi infundiranja, lahko infundiranje znova začnete s 50-odstotno prvotno hitrostjo, ali znova začnete, ko simptomi minejo s premedikacijo. Če se 2. stopnja ponovi ob uporabi ustrezne premedikacije, trajno prenehajte uporabljati.
	3. ali 4.	Trajno prenehajte uporabljati.

^a Toksičnost je ocenjena po merilih CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) Nacionalnega onkološkega inštituta (*National Cancer Institute*), verzija 5.0

^b AST = aspartat-aminotransferaza

^c ALT = alanin-aminotransferaza

^d ZNM = zgornja normalna meja

^e Pri bolnicah z metastazami na jetrih, ki zdravljenje začnejo z zvišano vrednostjo AST ali ALT 2. stopnje in se jim AST ali ALT zvišata za $\geq 50\%$ glede na izhodišče in to traja vsaj 1 teden, je treba zdravljenje prenehati

^f SJS = Stevens-Johnsonov sindrom

^g TEN = toksična epidermalna nekroliza

^h DRESS = reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi

Kartica za bolnico

Vsak zdravnik ki predpiše zdravilo JEMPERLI, mora bolnico seznanimi s Kartico za bolnico ter ji pojasniti, kako naj ravna, če se ji pojavi kakšen simptom imunske pogojenih neželenih učinkov. Zdravnik mora vsaki bolnici izročiti Kartico za bolnico.

Posebne populacije

Starejše osebe

Bolnicam v starosti 65 let ali več odmerka ni treba prilagoditi.

Kliničnih podatkov o dostarlimabu pri bolnicah, starih 75 let ali več, je malo (glejte poglavje 5.1).

Okvara ledvic

Bolnicam z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Podatkov o bolnicah s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic na dializi je malo (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolnicam z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Podatkov o bolnicah z zmerno okvaro jeter je malo in podatkov o bolnicah s hudo okvaro jeter ni (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila JEMPERLI pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo JEMPERLI je namenjeno samo za intravensko infundiranje. Zdravilo JEMPERLI je treba dati v 30-minutni intravenski infuziji z intravensko infuzijsko črpalko.

Zdravila JEMPERLI se ne sme dajati kot hiter intravenski odmerek ali injicirati kot bolus.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in serijsko številko uporabljenega zdravila.

Imunsko pogojeni neželeni učinki

Med uporabo protiteles, ki blokirajo pot PD-1/PD-L1 (beljakovine-1 programirane celične smrti/liganda 1 programirane smrti), se lahko pojavijo imunsko pogojeni neželeni učinki, ki so lahko hudi ali s smrtnim izidom; to velja tudi za uporabo dostarlimaba. Imunsko pogojeni neželeni učinki se po navadi pojavijo med zdravljenjem s protitelesi, ki blokirajo PD-1/PD-L1, a simptomi se lahko pokažejo tudi po prenehanju zdravljenja. Imunsko pogojeni neželeni učinki se lahko pojavijo na katerem koli organu ali tkivu in lahko hkrati prizadenejo več kot en organski sistem. Seznam pomembnih imunsko pogojenih neželenih učinkov v tem poglavju ne vključuje vseh možnih hudih in smrtnih imunsko pogojenih neželenih učinkov.

Zgodnja prepoznavna in obravnava imunsko pogojenih neželenih učinkov je ključna za varno uporabo protiteles, ki blokirajo PD-1/PD-L1. Bolnice je treba nadzorovati glede simptomov in znakov imunsko pogojenih neželenih učinkov. Izhodiščno in redno med zdravljenjem je treba izvajati hematološke in biokemične preiskave, vključno s preiskavami delovanja jeter, ledvic in ščitnice. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno ovrednotenje, vključno s posvetom s specialistom.

Na podlagi tega, kako hud je neželen učinek, je treba zdravljenje z dostarlimabom zadržati ali trajno prenehati uporabljati ter uporabiti kortikosteroide (1 do 2 mg/kg/dan prednizona ali njegov ekvivalent) ali drugo ustrezno zdravljenje (glejte spodaj in poglavje 4.2). Po izboljšanju na ≤ 1 . stopnjo je treba začeti odmerek kortikosteroida postopno zmanjševati in to nadaljevati 1 mesec ali dlje. Na podlagi maloštevilnih podatkov iz kliničnih študij pride pri bolnicah, pri katerih imunsko pogojenih neželenih učinkov ni mogoče obvladati s kortikosteroidi, v poštev uporaba drugih sistemskih imunosupresivov. Uvesti je treba nadomestno hormonsko zdravljenje endokrinopatij, kot je potrebno.

Zdravljenje z dostarlimabom je treba trajno ukiniti v primeru kakršnega koli imunsko pogojenega neželenega učinka 3. stopnje, ki se ponovi, in v primeru kakršnega koli imunsko pogojenega toksičnega neželenega učinka 4. stopnje; izjema so endokrinopatije, obvladane z nadomeščanjem hormonov, in če ni drugače navedeno v preglednici 3.

Imunsko pogojeni pnevmonitis

Med zdravljenjem z dostarlimabom so poročali o pnevmonitisu (glejte poglavje 4.8). Bolnice je treba spremljati glede znakov in simptomov pnevmonitisa. Sum na pnevmonitis je treba potrditi z radiografskim slikanjem in izključiti je treba druge vzroke. Vodenje bolnic mora obsegati prilagoditev zdravljenja z dostarlimabom in kortikosteroide (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojeni kolitis

Dostarlimab lahko povzroči imunsko pogojen kolitis (glejte poglavje 4.8). Bolnice je treba nadzorovati glede znakov in simptomov kolitisa; vodenje mora obsegati prilagoditev zdravljenja z dostarlimabom, uporabo zdravil proti driski in kortikosteroidov (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojeni hepatitis

Dostarlimab lahko povzroči imunsko pogojen hepatitis (glejte poglavje 4.8). Pri bolnicah je treba redno nadzorovati morebitne spremembe delovanja jeter, kot je indicirano na podlagi klinične ocene; vodenje mora obsegati prilagoditev zdravljenja z dostarlimabom in kortikosteroide (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojene endokrinopatije

Med zdravljenjem z dostarlimabom so poročali o imunsko pogojenih endokrinopatijah, vključno s hipotiroidizmom, hipertiroidizmom, tiroiditisom, hipofizitisom, sladkorno boleznijo tipa 1, diabetično ketoacidozo in nadledvično insuficienco (glejte poglavje 4.8).

Hipotiroidizem in hipertiroidizem

Med zdravljenjem z dostarlimabom sta se pojavila imunsko pogojeni hipotiroidizem in hipertiroidizem (vključno s tiroiditisom); hipotiroidizem lahko sledi hipertiroidizmu. Bolnice je treba spremljati glede nenormalnih izvidov delovanja ščitnice pred zdravljenjem, redno med zdravljenjem in kot je

indicirano glede na klinično oceno. Imunsko pogojeni hipotiroidizem in hipertiroidizem (vključno s tiroiditisom) je treba obravnavati po priporočilih v poglavju 4.2.

Nadledvična insuficienca

Med zdravljenjem z dostarlimabom so poročali o imunsko pogojeni nadledvični insuficienci. Bolnice je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov nadledvične insuficienca. Bolnice s simptomatsko nadledvično insuficienco je treba obravnavati po priporočilih v poglavju 4.2.

Imunsko pogojeni nefritis

Dostarlimab lahko povzroči imunsko pogojeni nefritis (glejte poglavje 4.8). Bolnice je treba spremljati glede sprememb delovanja ledvic; vodenje mora obsegati prilagoditev zdravljenja z dostarlimabom in kortikosteroide (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojeni izpuščaji

Med zdravljenjem z dostarlimabom so poročali o imunsko pogojenem izpuščaju, vključno s pemfigoidom (glejte poglavje 4.8). Bolnice je treba spremljati glede znakov in simptomov izpuščaja. Eksfoliativna imunološka stanja je treba obravnavati po priporočilih v poglavju 4.2. Med zdravljenjem z zaviralci PD-1 so poročali o primerih Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize.

Previdnost je potrebna kadar se razmišlja o uporabi dostarlimaba pri bolnici, ki je kdaj imela hudo ali smrtno nevarno kožno reakcijo na predhodno zdravljenje z drugimi imunostimulacijskimi zdravili proti raku.

Imunsko pogojena artralgijs

Pri bolnicah, ki so prejemale dostarlimab, so poročali o imunsko pogojeni artralgiji (glejte poglavje 4.8). Bolnice je treba nadzorovati glede znakov in simptomov artralgijs. Sum na imunsko pogojeno artralgijs je treba potrditi in izključiti druge vzroke. Bolnicam je treba prilagoditi zdravljenje z dostarlimabom in uporabiti kortikosteroide (glejte poglavje 4.2).

Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki

Glede na mehanizem delovanja dostarlimaba se lahko pojavijo še drugi imunsko pogojeni neželeni učinki, tudi potencialno resni [npr. miozitis, miokarditis, encefalitis, demielinizirajoča nevropatija (vključno z Guillain-Barréjevim sindromom), sarkoidoza]. Med klinično pomembnimi imunsko pogojenimi neželenimi učinki, o katerih so v kliničnih preskušanjih poročali pri manj kot 1 % bolnic, ki so prejemale monoterapijs z dostarlimabom, so encefalitis, avtoimunska hemolitična anemija, pankreatitis, iridociklitis in uveitis. Bolnice je treba nadzorovati glede znakov in simptomov imunsko pogojenih neželenih učinkov in jih obravnavati, kot je opisano v poglavju 4.2. V obdobju po začetku trženja zdravila so pri bolnicah, zdravljenih z zaviralci PD-1, poročali o zavrnitvi presajenih solidnih organov. Zdravljenje z dostarlimabom lahko pri prejemnikih presajenih solidnih organov poveča tveganje za zavrnitev. Pri takšnih bolnicah je treba korist zdravljenja z dostarlimabom pretehtati v primerjavi s tveganjem za morebitno zavrnitev organa.

V primeru alogenske presaditve hematopoetskih matičnih celic (PHMC) pred zdravljenjem s protitelesi, ki blokirajo PD-1/PD-L1, ali po takšnem zdravljenju, se lahko pojavijo smrtni ali drugi resni zapleti. S presaditvijo povezani zapleti obsegajo hiperakutno reakcijo presadka proti gostitelju (GvHD), akutno GvHD, kronično GvHD, jetrno venookluzivno bolezen po manj intenzivni pripravi (reduced intensity conditioning) ter febrilni sindrom, ki potrebuje zdravljenje s steroidi (brez ugotovljenega infekcijskega vzroka). Ti zapleti se lahko pojavijo kljub interventnemu zdravljenju med blokado PD-1/PD-L1 in alogensko PHMC. Bolnice je treba natančno spremljati glede zapletov, povezanih s presaditvijo, in takoj ukrepati. Pretehtati je treba korist in tveganje zdravljenja s protitelesi, ki blokirajo PD-1/PD-L1, pred ali po alogenski PHMC.

Z infundiranjem povezane reakcije

Dostarlimab lahko povzroči z infundiranjem povezane reakcije, ki so lahko hude (glejte poglavje 4.8). V primeru hudih (3. stopnja) ali smrtno nevarnih (4. stopnja) z infundiranjem povezanih reakcij je treba infundiranje ustaviti in zdravljenje trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Bolnice, ki niso bile vključene v klinične študije

V študijo GARNET niso bile vključene bolnice z naslednjimi stanji: izhodiščnim stanjem zmogljivosti (PS – performance score) po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 ; neobvladanimi metastazami v osrednjem živčevju ali karcinomatoznim meningitisom; drugimi malignimi boleznimi v zadnjih 2 letih; imunsko pomanjkljivostjo ali prejetjem imunosupresivnega zdravljenja v 7 dneh; aktivno okužbo s HIV, hepatitisom B ali hepatitisom C; aktivno avtoimunsko boleznijo, ki je zahtevala sistemsko zdravljenje v zadnjih 2 letih (razen nadomestnega zdravljenja); anamnezo intersticijske bolezni pljuč; ali cepljenjem z živim cepivom v 14 dneh.

Iz študije RUBY so bile izključene bolnice z naslednjim statusom: imajo sočasno maligno bolezen ali predhodno ne-endometrijsko invazivno maligno bolezen, ki je bila neaktivna < 3 leta, ali ki so za to maligno bolezen prejemale kakršno koli aktivno zdravljenje v zadnjih 3 letih; neobvladane metastaze v osrednjem živčevju ali karcinomatozni meningitis ali oboje; znano anamnezo HIV ali aktivni hepatitis B ali hepatitis C; imunsko pomanjkljivost ali so prejemale imunosupresivno zdravljenje v zadnjih 7 dneh; imajo zdravstveno tveganje zaradi resne neobvladane bolezni, ne-maligno sistemsko bolezen ali aktivno okužbo, ki zahteva sistemsko zdravljenje; ali so prejele živo cepivo v 30 dneh pred prvim odmerkom študijskega zdravljenja, med študijskim zdravljenjem in v obdobju do 180 dni po prejetju zadnjega odmerka študijskega zdravljenja.

Po skrbnem pretehtanju možnega povečanega tveganja se lahko dostarlimab pri teh bolnicah uporablja ob primerni zdravstveni obravnavi.

Vsebnost polisorbata 80

To zdravilo vsebuje polisorbat 80 (glejte poglavje 2), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 500 mg odmerok, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. To zdravilo se lahko razredči v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje. To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija (glejte poglavje 6.6).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Monoklonska protitelesa, kot je dostarlimab, niso substrati za citokrom P450 ali prenašalci učinkovin. Dostarlimab ni citokin in ni verjetno, da bi bil modulator citokinov. Poleg tega ni pričakovati farmakokinetičnega medsebojnega delovanja dostarlimaba z malomolekulskimi učinkovinami. Ni dokazov o medsebojnem delovanju zaradi nespecifičnega očistka lizosomske razgradnje za protitelesa.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Uporaba dostarlimaba pri ženskah v rodni dobi je povezana s tveganjem. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z dostarlimabom in še 4 mesece po zadnjem odmerku dostarlimaba uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi dostarlimaba pri nosečnicah je malo ali jih ni. Glede na mehanizem delovanja ima lahko med nosečnostjo uporabljeni dostarlimab škodljive farmakološke učinke na plod.

Študij reprodukcije in razvoja na živalih z dostarlimabom niso izvedli, toda zavrtje poti PD-1/PD-L1 lahko poveča tveganje za imunsko posredovano zavrnitev razvijajočega se ploda in posledično povzroči smrt ploda (glejte poglavje 5.3). Znano je, da humani imunoglobulini (IgG4) prehajajo skozi

placentno pregrado; ker je dostarlimab IgG4, obstaja možnost njegovega prenosa od matere v razvijajoči se plod.

Zdravila JEMPERLI ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri tistih ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se dostarlimab ali njegovi presnovki pri človeku izločajo v materino mleko.

Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti.

Zdravila JEMPERLI se med obdobjem dojenja ne sme uporabljati in ženska še vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku dostarlimaba ne sme dojiti.

Plodnost

Študij plodnosti z dostarlimabom niso izvedli (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo JEMPERLI nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Dostarlimab je najpogosteje povezan z imunsko pogojenimi neželenimi učinki. Večino teh, vključno s hudimi učinki je izginila po uvedbi ustreznega zdravljenja ali prenehanju uporabe dostarlimaba (glejte "Opis izbranih neželenih učinkov", spodaj).

Dostarlimab v monoterapiji

Varnost dostarlimaba so ovrednotili pri 605 bolnicah z RE ali drugimi napredovalimi solidnimi tumorji, ki so v študiji GARNET prejemale monoterapijo z dostarlimabom, vključno s 153 bolnicami z napredovalim ali ponovljenim RE z dMMR/MSI-H. Bolnice so prejemale odmerke 500 mg dostarlimaba na 3 tedne za 4 cikle in nato 1000 mg na 6 tednov za vse nadaljnje cikle.

Pri bolnicah z napredovalimi ali ponovljenimi solidnimi tumorji (N = 605) so bili najpogostejši neželeni učinki (> 10 %) anemija (28,6 %), driska (26,0 %), navzea (25,8 %), bruhanje (19,0 %), artralgijska (17,0 %), pruritus (14,2 %), izpuščaj (13,2 %), zvišana telesna temperatura (12,4 %), povišana aspartat aminotransferaza (11,2 %) in hipotiroidizem (11,2 %). Zdravilo JEMPERLI so zaradi neželenih učinkov trajno prenehali uporabljati pri 38 (6,3 %) bolnicah; večinoma je šlo za imunsko pogojene učinke. Neželeni učinki so bili resni pri 11,2 % bolnic; najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki (glejte poglavje 4.4).

Varnostne značilnosti pri bolnicah z RE z dMMR/MSI-H v študiji GARNET (N = 153) se niso razlikovale od varnostnih značilnosti celotne populacije z monoterapijo, prikazanih v preglednici 4.

Dostarlimab v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom

Varnost dostarlimaba je bila ocenjena pri 241 bolnicah s primarnim napredovalim ali ponovljenim RE, ki so prejemale dostarlimab v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom v študiji RUBY. Bolnice so prejemale odmerek 500 mg dostarlimaba vsake 3 tedne 6 ciklov, čemur je sledil odmerek 1000 mg vsakih 6 tednov vse nadaljnje cikle.

Pri bolnicah s primarnim napredujočim ali ponovljenim RE (N = 241) so bili najpogostejši neželeni učinki ($\geq 10\%$) izpuščaj (23,2 %), makulopapularni izpuščaj (14,5 %), hipotiroidizem (14,5 %), pireksija (12,9 %), zvišane alanin aminotransferaze (12,9 %), zvišane aspartat aminotransferaze (12,0 %) in suha koža (10,0 %). Zdravilo JEMPERLI so zaradi neželenih učinkov trajno ukinili pri 12 (5,0 %) bolnicah; večinoma so bili to imunsko pogojeni učinki. Neželeni učinki so bili resni pri 5,8 % bolnic. Najpogostejši ($> 1\%$) resen neželeni učinek je bil pireksija (2,9 %). Najpogostejši ($> 10\%$) z imunostjo povezan neželeni učinek je bil hipotiroidizem (12,0 %), z makulopapularnim izpuščajem (1,2 %) kot najpogostejšim ($> 1\%$) z imunostjo povezanim neželenim učinkom, ki je vodil do prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Preglednica z neželenimi učinki

Neželeni učinki, poročani v kliničnih preskušanjih z dostarlimabom v monoterapiji ali v kombinaciji s kemoterapijo, so v preglednici 4 razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti neželenih učinkov, navedene v stolpcu za dostarlimab v monoterapiji, temeljijo na pogostnosti neželenih učinkov iz vseh vzrokov, opaženih pri 605 bolnicah z napredujočimi ali ponovljenimi solidnimi tumorji iz študije dostarlimaba GARNET, ki so bile izpostavljene monoterapiji z dostarlimabom, ki je trajala mediano 24 tednov (razpon: od 1 tedna do 229 tednov). Če ni drugače navedeno, pogostnosti neželenih učinkov, ki so navedene v stolpcu za dostarlimab v kombinaciji s kemoterapijo, temeljijo na pogostnostih neželenih učinkov iz vseh vzrokov, identificiranih pri 241 bolnicah s primarnim napredujočim ali ponovljenim RE v študiji RUBY, ki so bile izpostavljene dostarlimabu v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom v medianem trajanju zdravljenja 43 tednov (razpon: 3 do 193 tednov). Za dodatne varnostne informacije, kadar se dostarlimab daje v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom, glejte ustrezne informacije za predpisovanje za kombinirana zdravila.

Neželeni učinki, za katere je znano, da se pojavijo pri dostarlimabu v monoterapiji ali pri karboplatinu ali paklitakselu, ko se dajeta samostojno, se lahko pojavijo med zdravljenjem s temi zdravili v kombinaciji, celo če ti učinki niso bili poročani v kliničnih študijah z dostarlimabom v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom. Ti učinki so prikazani po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 4: Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z dostarlimabom

	dostarlimab v monoterapiji	dostarlimab v kombinaciji s kemoterapijo
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
Zelo pogosti	anemija ^a	
Bolezni endokrinega sistema		
Zelo pogosti	hipotiroidizem ^{*b}	hipotiroidizem ^c
Pogosti	hipertiroidizem [*] , insuficienca nadledvične žleze [*]	hipertiroidizem
Občasni	tiroiditis ^{*c} , hipofizitis ^d	tiroiditis, insuficienca nadledvične žleze
Presnovne in prehranske motnje		
Občasni	sladkorna bolezen tipa I, diabetična ketoacidoza	sladkorna bolezen tipa I
Bolezni živčevja		
Občasni	encefalitis, miastenija gravis	miastenični sindrom [†] , Guillain-Barréjev sindrom ^{†f}
Očesne bolezni		
Občasni	uveitis ^g	uveitis
Srčne bolezni		
Občasni		miokarditis ^{†h}
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		

	dostarlimab v monoterapiji	dostarlimab v kombinaciji s kemoterapijo
Pogosti	pnevmonitis* ⁱ	pnevmonitis
Bolezni prebavil		
Zelo pogosti	driska, navzea, bruhanje	
Pogosti	kolitis* ^j , pankreatitis ^k , gastritis	kolitis ^{†l} , pankreatitis
Občasni	ezofagitis	imunsko pogojeni gastritis [†] , gastrointestinalni vaskulitis [†]
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		
Pogosti	hepatitis* ^m	
Bolezni kože in podkožja		
Zelo pogosti	izpuščaj* ⁿ , srbenje	izpuščaj ^o , suha koža
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
Zelo pogosti	artralgija* ^a	
Pogosti	mialgija	
Občasni	imunsko pogojeni artritis, revmatična polimialgija, imunsko pogojeni miozitis	imunsko pogojeni artritis, miozitis [†]
Bolezni sečil		
Občasni	nefritis* ^p	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
Zelo pogosti	pireksija	pireksija
Pogosti	mrzlica	
Občasni		sindrom sistemskega vnetnega odziva [†]
Preiskave		
Zelo pogosti	zvišane transaminaze ^q	zvišane alanin aminotransferaze, zvišane aspartat aminotransferaze
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		
Pogosti	z infundiranjem povezana reakcija* ^r	

[†] Vključuje dogodke, ugotovljene v drugih kliničnih preskušanjih pri bolnikih s solidnimi tumorji, ki so prejeli dostarlimab v kombinaciji z različnimi vrstami terapij proti raku.

* Glejte poglavje "Opis izbranih neželenih učinkov".

^a Vključuje anemijo in avtoimunske hemolitične anemije.

^b Vključuje hipotiroidizem in avtoimunske hipotiroidizem.

^c Vključuje tiroiditis in avtoimunske tiroiditis.

^d Vključuje hipofizitis in limfocitni hipofizitis.

^e Vključuje hipotiroidizem in imunsko pogojeni hipotiroidizem.

^f Vključuje Guillain-Barréjev sindrom in demielinizirajočo polinevropatijo.

^g Vključuje uveitis in iridociklitis.

^h Vključuje miokarditis in imunsko pogojeni miokarditis.

ⁱ Vključuje pnevmonitis, intersticijsko bolezen pljuč in imunsko pogojeno bolezen pljuč.

^j Vključuje kolitis, enterokolitis in imunsko pogojeni enterokolitis.

^k Vključuje pankreatitis in akutni pankreatitis.

^l Vključuje kolitis in enteritis.

^m Vključuje hepatitis, avtoimunske hepatitis in jetrno citolizo.

ⁿ Vključuje izpuščaj, makulopapularni izpuščaj, eritem, makularni izpuščaj, pruritičen izpuščaj, eritematozen izpuščaj, papularni izpuščaj, multififormni eritem, toksičnost za kožo, medikamentozni izpuščaj, toksični kožni izpuščaj, eksfoliacijski izpuščaj in pemfigoid.

^o Vključuje izpuščaj in makulopapularni izpuščaj.

^p Vključuje nefritis in tubulointersticijski nefritis.

^q Vključuje zvišane transaminaze, zvišane alanin aminotransferaze, zvišane aspartat aminotransferaze in hipertransaminazemijo.

^r Vključuje z infundiranjem povezane reakcije in preobčutljivost.

Opis izbranih neželenih učinkov

V nadaljevanju opisani izbrani neželeni učinki temeljijo na podatkih o varnosti dostarlimaba v kombinirani podatkovni bazi o varnosti monoterapije pri 605 bolnicah, in sicer pri bolnicah z RE v študiji GARNET in bolnikih z drugimi napredovalimi solidnimi tumorji. Imunsko pogojeni neželeni učinki so bili opredeljeni kot učinki 2. stopnje ali več; spodaj navedene pogostnosti ne vključujejo učinkov 1. stopnje. Smernice za obravnavo teh neželenih učinkov so opisane v poglavju 4.2.

Imunsko-pogojeni neželeni učinki (glejte poglavje 4.4)

Imunsko pogojeni pnevmonitis

Imunsko pogojeni pnevmonitis se je pojavil pri 14 (2,3 %) bolnicah, vključno s pnevmonitisom 2. stopnje (1,3 %), 3. stopnje (0,8 %) in 4. stopnje (0,2 %). Pnevmonitis je povzročil prenehanje zdravljenja z dostarlimabom pri 8 (1,3 %) bolnicah.

Sistemske kortikosteroide (prednizon ≥ 40 mg na dan ali njegov ekvivalent) je potrebovalo vseh 11 (78,6 %) bolnic, ki se jim je pojavil pnevmonitis. Pnevmonitis je minil pri 11 (78,6 %) bolnicah.

Imunsko pogojeni kolitis

Kolitis se je pojavil pri 8 (1,3 %) bolnicah, vključno z 2. (0,7 %) in 3. stopnjo (0,7 %). Kolitis ni povzročil prenehanja zdravljenja z dostarlimabom pri nobeni bolnici.

Sistemske kortikosteroide (prednizon ≥ 40 mg na dan ali njegov ekvivalent) je potrebovalo 5 (62,5 %) bolnic. Kolitis je minil pri 5 (62,5 %) bolnicah, ki so imele kolitis.

Imunsko pogojeni hepatitis

Hepatitis se je pojavil pri 3 (0,5 %) bolnicah in je pri vseh bil 3. stopnje. Pri 2 (66,7 %) bolnicah so bili potrebni sistemski kortikosteroidi (prednizon ≥ 40 mg na dan ali njegov ekvivalent). Hepatitis je povzročil prenehanje zdravljenja z dostarlimabom pri 1 (0,2 %) bolnici, pri 2 od 3 bolnic pa je minil.

Imunsko posredovane endokrinopatije

Hipotiroidizem se je pojavil pri 46 (7,6 %) bolnicah in je bil pri vseh 2. stopnje. Hipotiroidizem ni povzročil prenehanja zdravljenja z dostarlimabom in je minil pri 17 (37,0 %) bolnicah.

Hipertiroidizem se je pojavil pri 14 (2,3 %) bolnicah, vključno z 2. (2,1 %) in 3. stopnjo (0,2 %). Hipertiroidizem ni povzročil prenehanja zdravljenja z dostarlimabom in je minil pri 10 (71,4 %) bolnicah.

Tiroiditis se je pojavil pri 3 (0,5 %) bolnicah in je bil pri vseh 2. stopnje. Noben primer tiroiditisa ni minil; prenehanj zdravljenja z dostarlimabom zaradi tiroiditisa ni bilo.

Nadledvična insuficienca se je pojavila pri 7 (1,2 %) bolnicah, vključno z 2. (0,5 %) in 3. stopnjo (0,7 %). Nadledvična insuficienca je povzročila prenehanje zdravljenja z dostarlimabom pri 1 (0,2 %) bolnici in je minila pri 4 (57,1 %) bolnicah.

Imunsko posredovani nefritis

Nefritis, vključno s tubulointersticijskim nefritisom, se je pojavil pri 3 (0,5 %) bolnicah; pri vseh je bil 2. stopnje. Sistemske kortikosteroide (prednizon ≥ 40 mg na dan ali njegov ekvivalent) sta potrebovali 2 (66,7 %) bolnici, ki se jima je pojavil nefritis. Zaradi nefritisa je zdravljenje z dostarlimabom prenehala 1 (0,2 %) bolnica; minil je pri vseh 3 bolnicah.

Imunsko pogojeni izpuščaj

Pri bolnikih, ki so prejeli dostarlimab, se je imunsko pogojeni izpuščaj (izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, makularni izpuščaj, srbeč izpuščaj, pemfigoid, medikamentozni izpuščaj, kožna toksičnost, toksični kožni izpuščaj) pojavil pri 31 (5,1 %) bolnicah, vključno z izpuščajem 3. stopnje pri 9 (1,5 %) bolnicah. Mediani čas do pojava izpuščaja je bil 57 dni (razpon: od 2 do 1485 dni). Sistemske

kortikosteroide (prednizon ≥ 40 mg na dan ali njegov ekvivalent) je potrebovalo 9 (29,0 %) bolnic, ki se jim je pojavil izpuščaj. Izpuščaj je povzročil prenehanje zdravljenja z dostarlimabom pri 1 (0,2 %) bolnici in je minil pri 24 (77,4 %) bolnicah.

Imunsko pogojena artralgiya

Imunsko pogojena artralgiya se je pojavila pri 34 (5,6 %) bolnicah. O imunsko pogojeni artralgiji 3. stopnje so poročali pri 5 (0,8 %) bolnicah, ki so prejemale dostarlimab. Mediani čas do pojava artralgiye je bil 94,5 dni (razpon: od 1 dneva do 840 dni). Sistemske kortikosteroide (prednizon ≥ 40 mg na dan ali njegov ekvivalent) so potrebovale 3 bolnice (8,8 %), ki se jim je pojavila artralgiya. Artralgiya je povzročila prenehanje zdravljenja z dostarlimabom pri 1 (0,2 %) bolnici in je minila pri 19 bolnicah (55,9 %), pri katerih se je pojavila.

Z infundiranjem povezane reakcije

Z infundiranjem povezane reakcije, vključno s preobčutljivostjo, so se pojavile pri 6 (1,0 %) bolnicah, vključno z reakcijami 2. stopnje (0,3 %) in 3. stopnje (0,2 %). Vse bolnice so po reakcijah, povezanih z infundiranjem, okrevale.

Učinki skupine zaviralcev imunskih kontrolnih točk

Med zdravljenjem z drugimi zaviralci imunskih kontrolnih točk so poročali o naslednjih neželenih učinkih, ki se lahko pojavijo tudi med zdravljenjem z dostarlimabom: celiakija; eksokrina insuficienca trebušne slinavke.

Imunogenost

V študiji GARNET so za protitelesa proti zdravilu (ADA – anti-drug antibodies) testirali 315 bolnic, ki so prejemale dostarlimab. Pojavnost med zdravljenjem nastalih ADA proti dostarlimabu je bila 2,5 %. Nevtralizacijska protitelesa so odkrili pri 1,3 % bolnic. Sočasna uporaba s karboplatinom in paklitakselom ni vplivala na imunogenost dostarlimaba. V študiji RUBY med 225 bolnicami, ki so bile zdravljene z dostarlimabom v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom in ocenjene glede prisotnosti ADA, ni bilo pojavnosti med zdravljenjem nastalih ADA proti dostarlimabu ali med zdravljenjem nastalih nevtralizirajočih protiteles.

Pri bolnicah, ki so se jim pojavila ADA, ni bilo dokazov o spremenjeni učinkovitosti ali varnosti dostarlimaba.

Starejša populacija

Od 605 bolnic, ki so prejemale monoterapijo z dostarlimabom, je bilo 51,6 % mlajših od 65 let, 36,9 % je bilo starih od 65 do manj od 75 let in 11,5 % je bilo starih 75 let ali starejših. Od 241 bolnic, ki so bile zdravljene z dostarlimabom v kombinaciji s karboplatinom-paklitakselom, je bilo 52,3 % mlajših od 65 let, 36,5 % je bilo starih od 65 do manj kot 75 let in 11,2 % je bilo starih 75 let ali starejših. Med starejšimi (≥ 65 let) in mlajšimi bolnicami (< 65 let) niso poročali o splošnih razlikah v varnosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba bolnico spremljati glede znakov ali simptomov neželenih reakcij ali učinkov in uvesti je treba ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil. Oznaka ATC: L01FF07

Mehanizem delovanja

Dostarlimab je humanizirano monoklonsko protitelo izotipa IgG4, ki se veže na receptorje PD-1 in blokira interakcije vezave z njegovima ligandoma PD-L1 in PD-L2. Zavrtje imunskega odziva, ki ga posreduje pot PD-1, reaktivira delovanje celic T, na primer proliferacijo, proizvodnjo citokinov in citotoksično aktivnost. Dostarlimab z blokado vezave PD-1 na PD-L1 in PD-L2 okrepi odzive celic T, vključno s protitumorskimi imunskimi odzivi. V modelih tumorjev pri singenskih (oziroma izogenskih) miših je blokiranje aktivnosti PD-1 zmanjšalo rast tumorja.

Klinična učinkovitost in varnost

Študija RUBY: Randomizirana kontrolirana študija z dostarlimabom v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom pri zdravljenju odraslih bolnic s primarnim napredovalim ali ponovljenim RE z dMMR/MSI-H

Učinkovitost in varnost dostarlimaba v kombinaciji s karboplatinom-paklitakselom so preiskovali v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji III. faze, ki je bila izvedena pri bolnicah s primarnim napredovalim ali ponovljenim RE.

Bolnice so bili randomizirane (1:1), da so prejemale 500 mg dostarlimaba plus 5 mg/ml/min karboplatina AUC in 175 mg/m² paklitaksela vsake 3 tedne 6 ciklov, čemur je sledilo 1000 mg dostarlimaba vsakih 6 tednov (n = 245) ali placebo plus 5 mg/ml/min karboplatina AUC in 175 mg/m² paklitaksela vsake 3 tedne 6 ciklov, čemur je sledil placebo vsakih 6 tednov (n = 249). Randomizacija je bila stratificirana glede na MMR/MSI status, predhodno radioterapijo medenice in status bolezni (ponovljena primarna III. stopnje ali primarna IV. stopnje). Zdravljenje se je nadaljevalo do 3 leta ali do nesprejemljive toksičnosti, napredovanja bolezni ali odločitve preiskovalca. Ocena statusa tumorja je bila izvedena vsakih 6 tednov do 25. tedna, vsakih 9 tednov do 52. tedna in nato vsakih 12 tednov. Po mediani dolžini spremljanja 37 mesecev je 27 od 245 bolnic, randomiziranih na dostarlimab plus karboplatin-paklitaksel, prejelo zdravljenje > 3 leta (presečni datum 22. september 2023).

Ključni vključitveni kriteriji za študijo so bili primarna bolezen III. ali IV. stopnje po mednarodnem Združenju za ginekologijo in porodništvo (FIGO - Federation of Gynaecology and Obstetrics), vključno s stopnjo bolezni IIIA do IIIC1, s prisotnostjo ocenljive ali izmerljive bolezni po RECIST v.1.1, stopnjo IIIC1 pri bolnicah s karcinosarkomom, s čistimi celicami, seroznimi ali mešano histologijo (vključeno ≥ 10 % karcinosarkomov, čistih celic ali serozne histologije), ne glede na prisotnost ocenljive ali izmerljive bolezni pri slikanju, stopnjo bolezni IIIC2 ali IV, ne glede na prisotnost ocenljive ali izmerljive bolezni. Študija je vključevala tudi bolnice s prvim ponovljenim RE z nizkim potencialom za zdravljenje z obsevanjem ali kirurškim posegom, samim ali v kombinaciji, vključno z bolnicami, ki so imele prvo ponovitev bolezni in še niso prejemale sistemskega zdravljenja proti raku, ali ki so pred tem prejemale neo-adjuvantno/adjuvantno sistemsko zdravljenje proti raku in so imele ponovitev bolezni ali napredovalo bolezen ≥ 6 mesecev po zaključku zdravljenja (prva ponovitev). Predčasno obsevanje ni bilo dovoljeno v 21 dneh zdravljenja v študiji, razen paliativnega radiološkega zdravljenja, ki je bilo dovoljeno do 1 teden tekom zdravljenja v študiji.

Primarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression-free survival), ki ga je ocenil raziskovalec glede na RECIST v1.1 pri bolnicah s primarnim napredovalim ali ponovljenim RE z dMMR/MSI-H in pri vseh bolnicah (celotna populacija) s

primarnim napredovalim ali ponovljenim RE, ter skupno preživetje (OS – overall survival) pri vseh bolnicah (celotna populacija) s primarnim napredovalim ali ponovljenim RE.

V študiji RUBY je bilo glede učinkovitosti ocenjenih skupno 494 bolnic z RE. Izhodiščna demografija in lastnosti so bili: mediana starost 65 let (38 % starih 65 do 74 let in 13 % starih 75 let in več); 77 % bele rase, 12 % črne rase, 3 % Azijk; status zmogljivosti po ECOG 0 (63 %) ali 1 (37 %); primarna III. stopnja 19 %, primarna IV. stopnja 34 %, ponovljen RE 48 %; endometrioidni karcinom 55 %, mešan karcinom 4 %, karcinosarkom 9 %, čisti celični karcinom 3 %, serozni karcinom 1 %, drugo 8 %; ter predhodni kirurški poseg 91 %, predhodna radioterapija (28 %), predhodno zdravljenje proti raku (20 %).

Identifikacija dMMR/MSI-H tumorskega statusa je bila prospektivno določena na osnovi lokalnih testov (IHC, PCR ali NGS) ali centralnih testov (IHC), kadar lokalni rezultati niso bili na voljo.

Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 5 in na slikah 1 in 2. Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression free-survival) je predstavljeno ob primarni analizi z mediano spremljanja 25 mesecev. Rezultati skupnega preživetja temeljijo na drugi začasni analizi z medianim spremljanjem do 37 mesecev. Kombinacija dostarlimab plus karboplatin-paklitaksel je pokazala statistično pomembna izboljšanja v preživetju brez napredovanja bolezni s strani raziskovalca (dMMR/MSI-H in splošne populacije) in v skupnem preživetju (splošna populacija) v primerjavi s placebom plus karboplatinom-paklitakselom.

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti v študiji RUBY pri splošni populaciji in pri bolnicah z RE z dMMR/MSI-H

Opazovani dogodek	Splošna populacija		dMMR/MSI-H populacija	
	Dostarlimab + karboplatin-paklitaksel (N=245)	Placebo + karboplatin-paklitaksel (N=249)	Dostarlimab + karboplatin-paklitaksel (N=53) ^a	Placebo + karboplatin-paklitaksel (N=65) ^a
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression free-survival)^a				
Mediana v mesecih (95 % IZ) ^b	11,8 (9,6; 17,1)	7,9 (7,6; 9,5)	Ni doseženo (11,8; ND)	7,7 (5,6; 9,7)
Število (%) bolnic z dogodkom	135 (55,1)	177 (71,1)	19 (35,8)	47 (72,3)
Razmerje tveganja (95 % IZ) ^c	0,64 (0,51; 0,80)		0,28 (0,16; 0,50)	
p-vrednost ^d	<0,0001		<0,0001	
Skupno preživetje (OS – overall survival)^{e,f}				
Mediana v mesecih (95 % IZ) ^b	44,6 (32,6; ND)	28,2 (22,1; 35,6)	Ni doseženo (ND, ND)	31,4 (20,3; ND)
Število (%) bolnic z dogodkom	109 (44,5)	144 (57,8)	12 (22,6)	35 (53,8)
Razmerje tveganja (95 % IZ) ^c	0,69 (0,54; 0,89)		0,32 (0,17; 0,63)	
p-vrednost ^d	0,0020		NP ^{fg}	
Objektivna stopnja odziva (ORR – objective response rate)^h				

Opazovani dogodek	Splošna populacija		dMMR/MSI-H populacija	
	Dostarlimab + karboplatin-paklitaksel (N=245)	Placebo + karboplatin-paklitaksel (N=249)	Dostarlimab + karboplatin-paklitaksel (N=53) ^a	Placebo + karboplatin-paklitaksel (N=65) ^a
ORR, n (%) (95 % IZ)	149 (70,3) (63,6; 76,3)	142 (64,8) (58,1; 71,2)	38 (77,6) (63,4; 88,2)	40 (69,0) (55,5; 80,5)
Trajanje odziva (DOR – duration of response) ^{b,i}				
Mediana v mesecih (95 % IZ) ^b	10,6 (8,2; 17,6)	6,2 (4,4; 6,7)	Ni doseženo (10,1; ND)	5,4 (3,9; 8,1)

IZ: interval zaupanja; NP = nima pomena; ND = ni doseženo.

^a Mediana dolžina spremljanja 25 mesecev (presečni datum 28. september 2022).

^b Po metodi Brookmeyer in Crowley.

^c Na osnovi stratificiranega Cox-ovega modela regresije.

^d Enostranska p-vrednost na osnovi stratificiranega log-rank testa.

^e OS je primarni cilj samo za celokupno populacijo.

^f Mediana dolžina spremljanja 37 mesecev (presečni datum 22. september 2023).

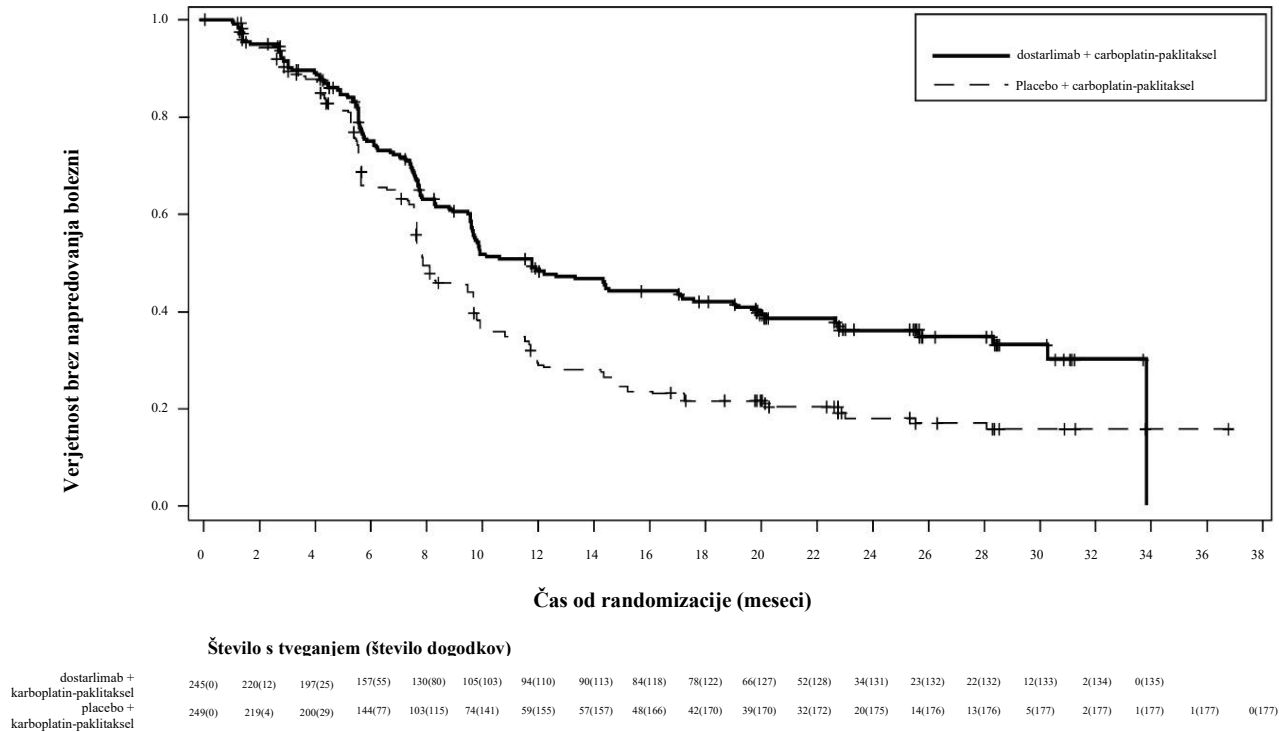
^g Ni statistično pomembno, ker v dMMR/MSI-H populaciji ni bilo izvedenega nobenega hipotetičnega testiranja za skupno preživetje.

^h Ocenjeno s strani raziskovalca glede na RECIST v1.1.

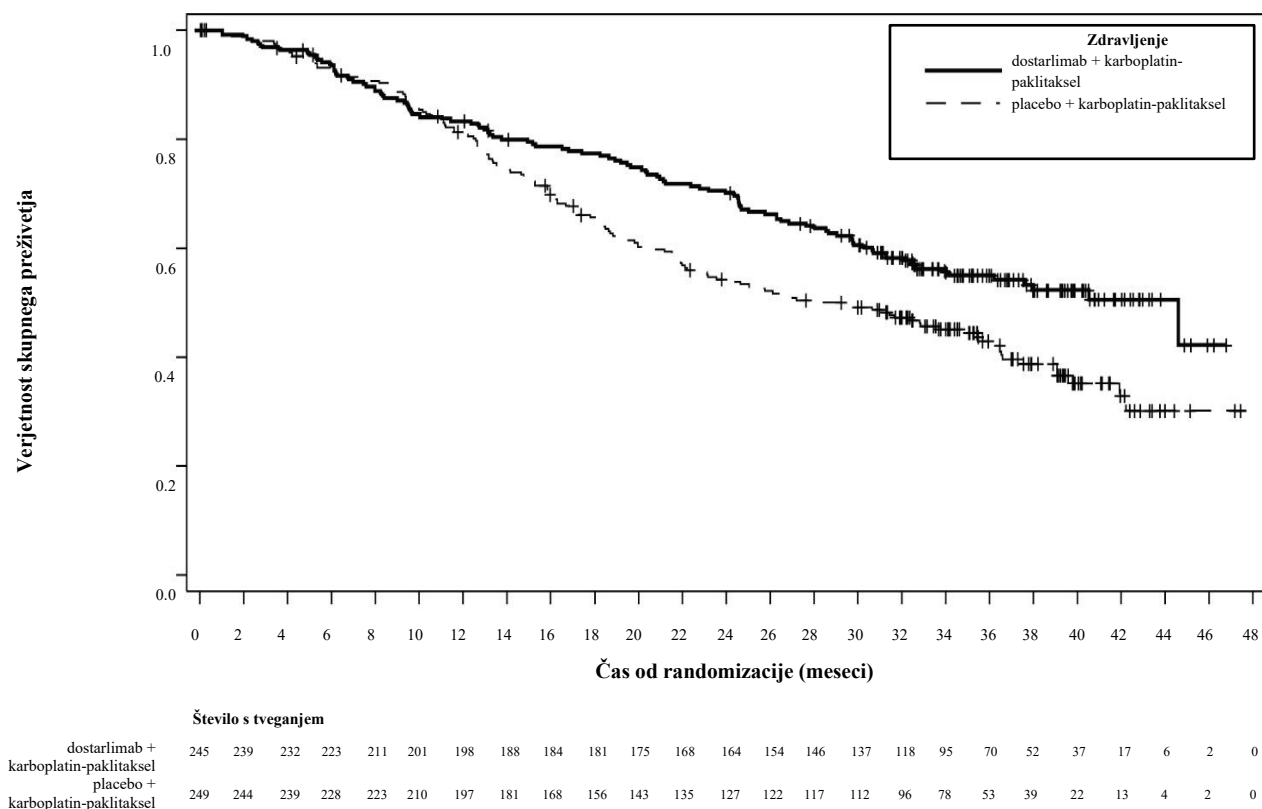
ⁱ Za bolnice z delnim ali popolnim odzivom.

Vnaprej določene raziskovalne analize PFS in OS so bile izvedene pri bolnicah z RE z dovršenim popravljanjem neujemanja (MMRp) / mikrosatelitsko stabilnostjo (MSS) (n = 376). Razmerje tveganja PFS je bilo 0,76 (95 % IZ: 0,59; 0,98) z medianim PFS 9,9 mesecev za dostarlimab plus karboplatin-paklitaksel (n = 192) proti 7,9 mesecev za placebo plus karboplatin-paklitaksel (n = 184) (presečni datum 28. september 2022). Razmerje tveganja OS je bilo 0,79 (95 % IZ: 0,60; 1,04) z medianim OS 34 mesecev za dostarlimab plus karboplatin-paklitaksel proti 27 mesecev za placebo plus karboplatin-paklitaksel (presečni datum 22. september 2023).

Slika 1: Kaplan-Meier-jeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni po oceni raziskovalca pri vseh bolnicah (celokupna populacija) z RE (študija RUBY)



Slika 2: Kaplan-Meier-jeva krivulja skupnega preživetja pri vseh bolnicah (celokupna populacija) z RE (študija RUBY)



GARNET: odrasle bolnice s ponovljenim ali napredujočim RE z dMMR/MSI-H, ki je napredovala med ali po zdravljenju z režimom na osnovi platine

Učinkovitost in varnost monoterapije z dostarlimabom so raziskali v študiji GARNET, multicentrični, nekontrolirani, odprti študiji več vzporednih kohort. Študija GARNET je zajela ekspanzijske kohorte pri bolnicah s ponovljenimi ali napredujočimi solidnimi tumorji, pri katerih so bile razpoložljive terapevtske možnosti omejene. V kohorto A1 so bile vključene bolnice z dMMR/MSI-H RE, ki jim je bolezen napredovala med zdravljenjem na osnovi platine ali po takšnem zdravljenju.

Bolnice so prejemale 500 mg dostarlimaba na 3 tedne za 4 cikle in nato 1000 mg dostarlimaba na 6 tednov. Zdravljenje se je nadaljevalo do nesprejemljive toksičnosti ali napredovanja bolezni do 2 leti.

Glavni meri izida učinkovitosti sta bili objektivni delež odziva (ORR) in trajanje odziva (DOR) po oceni slepljenega, neodvisnega centralnega pregleda (BICR, Blinded Independent Central Review) radiologov po merilih RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v 1.1. Populacija za oceno učinkovitosti je obsegala bolnice, ki so imele po BICR izhodiščno merljivo bolezen in so opravile vsaj 24 tednov spremljanja ali so opravile manj kot 24 tednov spremljanja in prenehale z uporabo zaradi neželenih učinkov ali napredovanja bolezni.

Učinkovitost so v študiji GARNET ocenili pri skupaj 143 bolnicah z RE z dMMR/MSI-H. Izhodiščne značilnosti teh 143 bolnic so bile: mediana starost 65 let (52 % je bilo starih 65 let ali več), 77 % bele rase, 3,5 % Azijk in 2,8 % črne rase, stanje zmogljivosti po ECOG 0 (39 %) ali 1 (61 %). Ob času diagnoze je imelo 21 % bolnic z RE z dMMR/MSI-H bolezen v IV. stadiju po FIGO. Ob vstopu v študijo (najnovejši stadij po FIGO) je imelo 67 % bolnic IV. stadij po FIGO. Mediano število predhodnih linij zdravljenj je bilo 1: 63 % bolnic je imelo eno predhodno linijo, 37 % jih je imelo dve

ali več predhodnih linij. Devetinštirideset bolnic (34 %) je pred sodelovanjem v študiji prejelo le neoadjuvantno ali adjuvantno zdravljenje.

Določitev stanja dMMR/MSI-H tumorja je bila opravljena prospektivno na podlagi lokalnega testiranja. Za ugotavljanje izraženosti dMMR/MSI-H v tumorskem materialu so bili uporabljeni lokalni diagnostični testi (IHC, PCR ali NGS), dostopni na raziskovalnih mestih. Na večini raziskovalnih mest so uporabili IHC, saj je bil ta test najpogosteje na voljo.

Preglednica 6 navaja podatke o učinkovitosti za 143 bolnic. Skupna mediana trajanja zdravljenja v tednih je bilo 34 (razpon od 2 do 220). Štiriindvajset odstotkov bolnic, ki so prejele kakršno koli količino dostarlimaba, je prejelo zdravljenje > 102 tednov (2 leti).

Preglednica 6: Rezultati učinkovitosti pri bolnicah z RE z dMMR/MSI-H v študiji GARNET

Opazovani dogodek	Rezultati (N = 143) ^a
Objektivni delež odziva (ORR)	
ORR n (%) (95 % IZ)	65 (45,5) (37,1; 54,0)
Delež popolnega odziva, n (%)	23 (16,1)
Delež delnega odziva, n (%)	42 (29,4)
Trajanje odziva (DOR)^b	
Mediana v mesecih (razpon)	Ni dosežena
Bolnice s trajanjem ≥ 12 mesecev, n (%)	52 (80,0)
Bolnice s trajanjem ≥ 24 mesecev, n (%)	29 (44,6)
Delež obvladovanja bolezni (DCR)^c	
DCR n (%) (95 % IZ)	86 (60,1) (51,6; 68,2)

IZ: Interval zaupanja

^a Podatki o učinkovitosti z mediano spremljanja 27,6 meseca (presečni datum 1. november 2021)

^b Za bolnice z delnim ali popolnim odzivom.

^c Vključuje bolnice s popolnim odzivom, delnim odzivom in stabilno boleznijo vsaj 12 tednov.

Učinkovitost in stanje PD-L1

Klinično aktivnost so opazili ne glede na kombinirano pozitivno oceno (CPS – combined positive score) PD-L1 tumorja z IHC. Razmerje med statusom PD-L1 in učinkovitostjo so post-hoc analizirali pri bolnicah, za katere so bili na voljo vzorci tkiva (N = 81), v populaciji učinkovitosti iz kohorte A1 študije GARNET z uporabo datuma zamejitve podatkov 01. marec 2020. Med 23 bolnicami s CPS PD-L1 < 1 % je bil ORR 30,4 % (7/23, 95 % IZ 13,2, 52,9), med 58 bolnicami s CPS PD-L1 ≥ 1 % pa je bil ORR 55,2 % (32/58, 95 % IZ 41,5, 68,3).

Starejše bolnice

Od 108 bolnic, ki so prejemale dostarlimab v študiji GARNET v populaciji učinkovitosti, je bilo 50,0 % starejših od 65 let.

Pri starejši populaciji so opazili skladne rezultate, kjer je bil ORR po BICR (95 % IZ) 42,6 % (29,2 %, 56,8 %) pri bolnicah ≥ 65 let.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij z dostarlimabom za vse skupine pediatrične populacije za zdravljenje vseh bolezni, vključenih v skupino malignih novotvorb razen hematopoetskega in limfatičnega tkiva (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika dostarlimaba je bila ocenjena v monoterapiji in ob uporabi v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom.

Dostarlimab v monoterapiji ali v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom so raziskali s populacijsko farmakokinetično analizo 869 bolnic z različnimi solidnimi tumorji, med katerimi je bilo 546 bolnic z rakom endometrija. Med uporabo priporočenega terapevtskega odmerka za monoterapijo (500 mg intravensko na 3 tedne za 4 odmerke in nato 1000 mg na 6 tednov) ali ob priporočenem terapevtskem odmerku za kombinacijo s karboplatinom in paklitakselom (500 mg dano intravensko vsake 3 tedne 6 odmerkov, čemur sledi 1000 mg vsakih 6 tednov) so ugotovili približno dvakratno kopičenje (C_{min}) dostarlimaba; to se sklada s terminalnim razpolovnim časom ($t_{1/2}$). Izpostavljenost dostarlimabu v monoterapiji in/ali v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom je bila podobna.

Absorpcija

Dostarlimab se daje intravensko, zato ocena absorpcije ne pride v poštev.

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve dostarlimaba v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 5,8 l (KV% 14,9 %).

Biotransformacija

Dostarlimab je terapevtsko monoklonsko protitelo IgG4, ki se z lizosomi preko tekoče faze ali z receptorsko posredovano endocitozo predvidoma katabolizira v majhne peptide, aminokisline in majhne ogljikove hidrate. Razgradni produkti se odstranijo z izločanjem skozi ledvice ali se vrnejo v zalogo hranil brez bioloških učinkov.

Izločanje

Povprečni očistek v stanju dinamičnega ravnovesja je 0,007 l/h (KV% 30,2 %). $t_{1/2}$ v stanju dinamičnega ravnovesja je 23,2 dneva (KV% 20,8 %).

Ocenjeno je bilo, da je očistek dostarlimaba za 7,8 % manjši, kadar se daje v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom. Pomembnega vpliva na izpostavljenost dostarlimabu ni bilo.

Linearnost/nelinearnost

Izpostavljenost (največja koncentracija [C_{max}] in površina pod krivuljo koncentracije skozi čas, [$AUC_{0-\tau}$] in [$AUC_{0-\infty}$]) sta bili približno sorazmerni odmerku.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Glede na razmerje učinkovitosti in varnosti z izpostavljenostjo v primeru podvojitve izpostavljenosti dostarlimabu ni klinično pomembnih razlik v učinkovitosti in varnosti. Popolna zasedenost receptorjev, merjena z neposredno vezavo PD-1 in s funkcijskim preizkusom nastajanja interleukina 2 (IL-2), se je ob priporočni terapevtski odmerni shemi ohranila med celotnim odmernim intervalom.

Posebne populacije

Populacijska farmakokinetična analiza podatkov bolnikov kaže, da starost (razpon: od 24 do 86 let), spol, rasa, etnična pripadnost ali tip tumorja nimajo klinično pomembnih učinkov na očistek dostarlimaba.

Okvara ledvic

Okvara ledvic je bila ocenjena glede na očistek kreatinina [CL_{CR} ml/min] (normalno: $CL_{CR} \geq 90$ ml/min, n = 305; blaga: $CL_{CR} = 60-89$ ml/min, n = 397; zmerna: $CL_{CR} = 30-59$ ml/min, n = 164; huda: $CL_{CR} = 15-29$ ml/min, n = 3 in končna odpoved ledvic: $CL_{CR} < 15$ ml/min, n = 1). Vpliv okvare ledvic na očistek dostarlimaba so ocenili s populacijskimi farmakokinetičnimi analizami pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Med bolniki z blago ali zmerno okvaro ledvic in bolniki z normalnim delovanjem ledvic ni bilo klinično pomembnih razlik v očistku dostarlimaba. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro ledvic je malo.

Okvara jeter

Okvaro jeter so ocenili, kot jo opredeljujejo merila za jetrno disfunkcijo Ameriškega nacionalnega inštituta za raka (US National Cancer Institute), s celokupnim bilirubinom in AST (normalno: celokupni bilirubin (CB) in $AST \leq$ zgornja normalna meja (ZNM), n = 772; blaga: $CB > ZNM$ do 1,5 ZNM ali $AST > ZNM$, n = 92; in zmerna: $CB > 1,5-3$ ZNM, kakršna koli AST, n = 5). Vpliv okvare jeter na očistek dostarlimaba so ocenili s populacijskimi farmakokinetičnimi analizami pri bolnikih z blago okvaro jeter v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter. Med bolniki z blago okvaro jeter in bolniki z normalnim delovanjem jeter ni bilo klinično pomembnih razlik v očistku dostarlimaba. Podatkov za bolnike z zmerno okvaro jeter je malo in podatkov za bolnike s hudo okvaro jeter ni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi do 3-mesečnih študij toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri opicah cynomolgus ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študij za oceno možne karcinogenosti ali genotoksičnosti dostarlimaba niso izvedli. Študij reproduktivne ali razvojne toksičnosti z dostarlimabom na živalih niso izvedli. Blokada signaliziranja PD-L1 je v modelih brejosti pri miših okvarila toleranco za plod in povečala izgubo plodov. Ti rezultati kažejo možno tveganje, da bi med nosečnostjo uporabljeni dostarlimab lahko povzročil okvaro ploda, vključno z večjimi deleži splavov ali mrtvorojenosti.

V 1-mesečni in 3-mesečni toksikološki študiji ponavljajočih se odmerkov pri opicah ni bilo opaznih učinkov na spolne organe samcev in samic, vendar ti izsledki morda niso reprezentativni za možno klinično tveganje, kajti živali v teh študijah so imele nezrel reproduktivni sistem. Zato toksičnost za plodnost ostaja neznana.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

trinatrijev citrat dihidrat (E331)
citronska kislina, monohidrat (E330)
L-argininijev klorid
natrijev klorid
polisorbat 80 (E433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Po razredčenju

Če zdravilo ni uporabljeno takoj, sta njegova kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 24 ur na temperaturi od 2 do 8 °C in 6 ur na sobni temperaturi (do 25 °C) od časa priprave/razredčenja do konca dajanja zdravila.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku 2 °C - 8 °C.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10-ml viala iz prozornega borosilikatnega stekla tipa 1 s sivim klorobutilnim elastomernim zamaškom, laminiranim s fluoropolimerom, zapečateni z aluminijško snemno zaporko; viala vsebuje 500 mg dostarlimaba.

Ena škatla vsebuje eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava/razredčenje

Parenteralna zdravila je treba pred uporabo pregledati, da ne vsebujejo delcev in nimajo spremenjene barve. Zdravilo JEMPERLI je rahlo opalescentna, brezbarvna do rumena raztopina. Če opazite vidne delce, vialo zavrzite.

Zdravilo JEMPERLI je združljivo z i.v. vrečo iz polivinilklorida (PVC) z ali brez di(2-etilheksil) ftalata (DEHP), etilen vinilacetata, polietilena (PE), polipropilena (PP) ali mešanice poliolefinov (PP + PE), in brizgo iz PP.

Za 500-mg odmerek potegnite 10 ml zdravila JEMPERLI iz viala in ga prenesite v intravensko vrečo, ki vsebuje 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injekcije ali 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za injekcije. Končna koncentracija razredčene raztopine mora biti med 2 mg/ml in 10 mg/ml. Skupen volumen raztopine za infundiranje ne sme preseči 250 ml. Mogoče boste morali izvleči ustrezen volumen topila iz intravenske vreče, preden dodate v i.v. vrečo potrebni volumen zdravila JEMPERLI.

- Na primer, pri pripravljanju 500-mg odmerka v 250-ml intravenski vreči s topilom je treba, da bi dobili koncentracijo 2 mg/ml, iz 250-ml intravenske vreče izvleči 10 ml topila. Nato je treba izvleči 10 ml zdravila JEMPERLI iz viala in ga prenesti v intravensko vrečo.

Za 1000-mg odmerek potegnite 10 ml zdravila JEMPERLI iz vsake od dveh vial (izvlecite skupno 20 ml) in ga prenesite v intravensko vrečko, ki vsebuje 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injekcije ali 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za injekcije. Končna koncentracija razredčene raztopine mora biti med 4 mg/ml in 10 mg/ml. Skupen volumen raztopine za infundiranje ne sme preseči 250 ml. Mogoče boste morali izvleči ustrezen volumen topila iz intravenske vreče, preden dodate v intravensko vrečo potrebni volumen zdravila JEMPERLI.

- Na primer, pri pripravljanju 1000-mg odmerka v 250-ml intravenski vreči s topilom je treba, da bi dobili koncentracijo 4 mg/ml, iz 250-ml intravenske vreče izvleči 20 ml topila. Nato je treba izvleči 10 ml zdravila JEMPERLI iz vsake viala (skupno 20 ml) in ga prenesti v intravensko vrečo.

Raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Končne vreče za infundiranje ne stresajte. Morebitni neporabljeni ostanek v viali zavržite.

Shranjevanje

Do časa priprave shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Pripravljeni odmerek je lahko shranjen ali:

- Na sobni temperaturi do 25 °C ne več kot 6 ur od časa razredčenja do konca infundiranja.
- V hladilniku na temperaturi od 2 do 8 °C ne več kot 24 ur od časa razredčenja do konca infundiranja. Če je zdravilo shranjeno v hladilniku, pred uporabo pustite, da razredčena raztopina doseže sobno temperaturo.

Uporaba

Zdravilo JEMPERLI mora dati zdravnik v 30-minutni intravenski infuziji z intravensko infuzijsko črpalko. Cevke morajo biti izdelane iz PVC, platinasto utrjenega silikona ali PP; dodatki iz PVC ali polikarbonata, igle pa iz nerjavečega jekla. Med dajanjem zdravila JEMPERLI je treba uporabiti vgrajen 0,2- ali 0,22-mikronski polietersulfonski (PES) filter.

Zdravila JEMPERLI se ne sme dajati kot hitra intravenska aplikacija ali injicirati kot bolus.

Tega zdravila ne dajajte skupaj z drugimi zdravili po isti infuzijski liniji.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1538/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. april 2021
Datum zadnjega podaljšanja: 15. februar 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken, PA, 19428
ZDA

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila JEMPERLI (dostarlimab) na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa.

Namen izobraževalnega programa je povečanje ozaveščenosti bolnic o znakih in simptomih možnih imunsko pogojenih neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem z dostarlimabom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v vseh državah članicah, kjer bo zdravilo JEMPERLI na trgu, poskrbeti, da bodo vsi zdravstveni delavci, ki bodo predvidoma predpisovali zdravilo JEMPERLI, dobili sledeče izobraževalno gradivo:

- Kartico za bolnico.

Kartica za bolnico mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Opis glavnih znakov in simptomov imunsko pogojenih neželenih učinkov.
- Opozorilo o tem, kako pomembno je, da bolnice lečečega zdravnika/medicinsko sestro nemudoma obvestijo o pojavu ali poslabšanju simptomov, in kako pomembno je, da se ne poskušajo zdraviti same.
- Opozorilo o tem, kako pomembno je, da imajo vedno pri sebi Kartico za bolnico in da kartico pokažejo na vseh obiskih pri drugih zdravstvenih delavcih razen pri zdravniku, ki jim je predpisal zdravilo (npr. zdravstvenim delavcem na nujni medicinski pomoči).
- Vključuje kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal zdravilo JEMPERLI, in opozorilo zdravnikom, ki kadar koli zdravijo bolnico – vključno z nujnimi primeri – da bolnica prejema zdravilo JEMPERLI.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

JEMPERLI 500 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
dostarlimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala z 10 ml sterilnega koncentrata vsebuje 500 mg dostarlimaba.
En mililiter sterilnega koncentrata vsebuje 50 mg dostarlimaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: trinatrijev citrat dihidrat; citronska kislina, monohidrat; L-argininijev klorid; natrijev klorid; polisorbit 80; voda za injekcije.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat za raztopino za infundiranje 1 viala z 10 ml (500 mg)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Za rok uporabnosti pripravljenega zdravila preberite navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1538/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

JEMPERLI 500 mg sterilni koncentrat
dostarlimab
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 ml (500 mg)

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

JEMPERLI 500 mg koncentrat za raztopino za infundiranje dostarlimab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo izročil Kartico za bolnico. To kartico morate imeti pri sebi ves čas zdravljenja z zdravilom JEMPERLI.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo JEMPERLI in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo JEMPERLI
3. Kako se daje zdravilo JEMPERLI
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila JEMPERLI
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo JEMPERLI in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo JEMPERLI vsebuje učinkovino dostarlimab. Dostarlimab je *monoklonsko protitelo*, vrsta beljakovine, zasnovana tako, da prepozna posebno tarčno snov v telesu in se veže nanjo.

Zdravilo JEMPERLI deluje tako, da imunskemu sistemu pomaga premagati raka.

Zdravilo JEMPERLI se uporablja pri odraslih za zdravljenje vrste raka, imenovanega *rak endometrija* (rak maternične sluznice). Uporablja se, ko je rak prvič diagnosticiran, če se je rak razširil, ali ga ni mogoče odstraniti z operacijo, ali če je napredoval med predhodnim zdravljenjem ali po njem.

Zdravilo JEMPERLI se lahko daje v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku. Pomembno je, da preberete tudi navodila za uporabo za druga zdravila proti raku, ki jih morda prejimate. Če imate kakršna koli vprašanja glede teh zdravil, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo JEMPERLI

Zdravila JEMPERLI ne smete dobiti:

- če ste alergični na dostarlimab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden dobite zdravilo JEMPERLI, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če imate:

- težave z imunskim sistemom,
- težave s pljuči ali dihanjem,
- težave z jetri ali ledvicami,

- resen izpuščaj,
- kakršne koli druge zdravstvene težave.

Simptomi, na katere morate biti pozorni

Zdravilo JEMPERLI ima lahko resne neželene učinke, ki so včasih lahko smrtno nevarni in lahko povzročijo smrt. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem ali celo po koncu zdravljenja. Pojavi se lahko več neželenih učinkov hkrati.

Vedeti morate, kakšni so možni simptomi, da lahko zdravnik poskrbi za zdravljenje neželenih učinkov, če je treba.

➔ **Preberite informacije** pod naslovom "Simptomi resnih neželenih učinkov" v poglavju 4. Če imate kakšna vprašanja ali vas kar koli skrbi, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Otroci in mladostniki

Zdravila JEMPERLI se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo JEMPERLI

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nekatera zdravila lahko motijo delovanje zdravila JEMPERLI:

- zdravila, ki oslabijo imunski sistem – na primer *kortikosteroidi*, kot je prednizon.

➔ **Zdravniku morate povedati**, če jemljete katero od teh zdravil.

Vendar pa vam bo zdravnik, ko boste že prejeli zdravilo JEMPERLI, morda dal kortikosteroide za zmanjšanje morebitnih neželenih učinkov, če bi se pojavili.

Nosečnost

- Če ste noseči, **ne smete prejemati zdravila JEMPERLI**, razen če vam ga zdravnik izrecno svetuje.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden dobite to zdravilo.
- Zdravilo JEMPERLI lahko nerojenemu otroku škoduje ali povzroči njegovo smrt.
- Če ste ženska, ki bi lahko zanosila, morate uporabljati učinkovito **kontracepcijo** med zdravljenjem z zdravilom JEMPERLI in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku tega zdravila.

Dojenje

- Če dojite, se **posvetujte z zdravnikom**, preden dobite to zdravilo.
- Med zdravljenjem z zdravilom JEMPERLI in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku tega zdravila **ne smete dojiti**.
- Ni znano, ali učinkovina, ki je v zdravilu JEMPERLI, prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo JEMPERLI vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Toda če se pojavijo neželeni učinki, ki poslabšajo vašo sposobnost za zbranost in reagiranje, morate biti pri upravljanju vozil ali strojev previdni.

Zdravilo JEMPERLI vsebuje polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 2 mg polisorbata 80 na odmerek. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

Zdravilo JEMPERLI vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni "brez natrija". Toda preden boste dobili zdravilo JEMPERLI, ga bodo zmešali z raztopino, ki lahko vsebuje natrij. Če so vam svetovali dieto z malo natrija, se posvetujte z zdravnikom.

3. Kako se daje zdravilo JEMPERLI

Zdravilo JEMPERLI boste dobili v bolnišnici ali ambulantni in pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem raka.

Kadar se zdravilo JEMPERLI daje samostojno, je priporočeni odmerek zdravila JEMPERLI 500 mg vsake 3 tedne za 4 odmerke in nato 1000 mg vsakih 6 tednov za vse nadaljnje odmerke.

Kadar se zdravilo JEMPERLI daje v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom, je priporočeni odmerek zdravila JEMPERLI 500 mg vsake 3 tedne za 6 odmerkov in nato 1000 mg vsakih 6 tednov za vse nadaljnje odmerke.

Zdravnik vam bo dal zdravilo JEMPERLI v približno 30 minut trajajoči intravenski infuziji ("*kapalna infuzija v veno*").

Zdravnik bo določil, koliko zdravljenj potrebujete.

Če pozabite priti na obisk, na katerem bi morali dobiti zdravilo JEMPERLI

➔ **Takoj se obrnite na zdravnika ali bolnišnico**, da boste dobili nov termin za obisk.

Zelo pomembno je, da ne izpustite nobenega odmerka tega zdravila.

Če ste prenehali prejemati zdravilo JEMPERLI

S prenehanjem zdravljenja se lahko preneha učinek zdravila. Ne prenehajte zdravljenja z zdravilom JEMPERLI, ne da bi se o tem posvetovali z zdravnikom.

Kartica za bolnico

Pomembne informacije, ki jih vsebuje to navodilo za uporabo, so tudi na Kartici za bolnico, ki vam jo je izročil zdravnik. Pomembno je, da imate to Kartico za bolnico pri sebi in jo pokažete svojemu partnerju ali tistim, ki skrbijo za vas.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnicah.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in vedeti morate, na katere simptome morate biti pozorni.

Simptomi resnih neželenih učinkov

Zdravilo JEMPERLI lahko povzroči resne neželene učinke. Če se vam pojavijo simptomi, **morate o tem čim prej obvestiti zdravnika ali medicinsko sestro**. Zdravnik vam lahko da še druga zdravila za preprečitev resnejših zapletov in za zmanjšanje simptomov. Zdravnik bo morda odločil, da morate izpustiti odmerek zdravila JEMPERLI ali celo povsem končati zdravljenje.

Stanje	Možni simptomi
Vnetje pljuč (<i>pnevmonitis</i>)	- težko dihanje - bolečina v prsih - novonastali kašelj ali poslabšanje kašlja

Stanje	Možni simptomi
Vnetje črevesja (<i>kolitis, enteritis, gastrointestinalni vaskulitis</i>)	• driska ali pogostejše odvajanje blata kot po navadi • črno, smolasto, lepljivo blato; kri ali sluz v blatu • hude bolečine v trebuhu ali občutljivost trebuha • občutek slabosti (<i>siljenje na bruhanje</i>), bruhanje
Vnetje požiralnika in želodca (<i>ezofagitis, gastritis</i>)	• težave s požiranjem • zmanjšan apetit • pekoč občutek v prsih (zgaga) • bolečina v prsih ali zgornjem delu trebuha • občutek slabosti (<i>siljenje na bruhanje</i>), bruhanje
Vnetje jeter (<i>hepatitis</i>)	• občutek slabosti (<i>siljenje na bruhanje</i>), bruhanje • izguba apetita • bolečina na desni strani trebuha • porumenelost kože ali očesnih beločnic • temno obarvan urin • več krvavitev ali podplutb kot po navadi
Vnetje hormonskih žlez (<i>zlasti ščitnice, hipofize, nadledvičnih žlez, trebušne slinavke</i>)	• hitro bitje srca • izguba ali povečanje telesne teže • močnejše znojenje • izpadanje las • občutek hladu • zaprtje • bolečine v trebuhu • nižji glas • boleče mišice • omotica ali omedlevica • glavobol, ki ne mine, ali neobičajen glavobol
Sladkorna bolezen tipa 1, vključno z diabetično ketoacidozo (kislino v krvi, ki nastane zaradi sladkorne bolezni)	• občutek večje lakote ali žeje kot običajno • pogostejša potreba po uriniranju, tudi ponoči • izguba telesne teže • občutek slabosti (<i>siljenje na bruhanje</i>), bruhanje • bolečine v trebuhu • utrujenost • nenavadna zaspanost • težave z jasnim razmišljanjem • zadah, ki diši po sladkem ali sadnem vonju • globoko ali hitro dihanje
Vnetje ledvic (<i>nefritis</i>)	• spremenjena količina ali barva urina • otekanje gležnjev • izguba apetita • kri v urinu
Vnetje kože	• izpuščaj, srbenje, suha koža, lupljenje kože ali razjede na koži • razjede v ustih, nosu, žrelu ali na spolovilih
Vnetje srčne mišice (<i>miokarditis</i>)	• težave z dihanjem • omotica ali omedlevica • vročina • bolečina v prsih in tiščanje v prsih • gripi podobni simptomi
Vnetje možganov in živčevja (<i>miastenični sindrom/miastenija gravis, Guillain- Barréjev sindrom, encefalitis</i>)	• okorelost vratu • glavobol • vročina, mrzlica • bruhanje

Stanje	Možni simptomi
	• občutljivost oči na svetlobo • oslabelost očesnih mišic, povešene veke • suhe oči in zamegljen vid • težave s požiranjem, suha usta • govorne motnje • zmedenost in zaspanost • omotica • otrplost, zbadanje ali mravljinčenje v rokah in nogah • bolečina • bolečine v mišicah • težave s hojo ali dvigovanjem predmetov • nenormalen srčni utrip/frekvenca ali krvni tlak
Vnetje hrbtenjače (<i>mielitis</i>)	• bolečine • odrevenelost • mravljinčenje ali šibkost v rokah ali nogah • težave z mehurjem ali črevesjem, vključno s potrebo po pogostejšem uriniranju, urinsko inkontinenco, težavami pri uriniranju in zaprtjem
Vnetje oči	• spremembe vida
Vnetje drugih organov	• hude ali trajne bolečine v mišicah ali sklepih • huda šibkost mišic • otekle ali hladne dlani ali stopala • utrujenost

Z infundiranjem povezane reakcije

Nekaterim ljudem se lahko pojavijo alergiji podobne reakcije, ko dobijo infuzijo. Te reakcije se po navadi pojavijo v nekaj minutah ali urah, a razvijejo se lahko tudi do 24 ur po zdravljenju.

Med simptomi so:

- težko dihanje ali piskajoče dihanje,
- srbenje ali izpuščaj,
- zardevanje,
- omotica,
- mrzlica ali tresenje,
- zvišana telesna temperatura,
- padec krvnega tlaka (ki povzroči občutek izgubljanja zavesti).

Zavrnitev presajenega čvrstega (solidnega) organa in drugi zapleti, vključno z reakcijo presadka proti gostitelju, pri osebah, ki so imele opravljeno presaditev kostnega mozga (matičnih celic) z uporabo darovalčevih matičnih celic (alogenška presaditev). Ti zapleti so lahko resni in lahko povzročijo smrt. Pojavijo se lahko, če ste imeli presaditev pred zdravljenjem z zdravilom JEMPERLI ali po zdravljenju s tem zdravilom. Zdravnik vas bo nadzoroval glede teh zapletov.

➔ Če sumite, da imate takšno reakcijo, **nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

O naslednjih neželenih učinkih so poročali med uporabo samega zdravila JEMPERLI.

Zelo pogosti neželeni učinki – (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb):

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (*anemija*),
- zmanjšano delovanje žleze ščitnice,
- driska, občutek slabosti (*siljenje na bruhanje*), bruhanje,
- pordelost kože ali izpuščaj na koži, mehurji na koži ali sluznicah, srbeča koža,
- bolečina v sklepih,
- zvišana telesna temperatura,

- zvišanje ravni jetrnih encimov v krvi.

➔ **Glejte preglednico** zgoraj za simptome možnih resnih neželenih učinkov.

Pogosti neželeni učinki – (pojavi se lahko **pri največ 1 od 10** oseb):

- prekomerno delovanje žleze ščitnice,
- zmanjšano izločanje hormonov nadledvičnih žlez (*nadledvična insuficienca*),
- vnetje pljuč,
- vnetje črevesne sluznice (*kolona*),
- vnetje trebušne slinavke,
- vnetje želodca,
- vnetje jeter,
- bolečine v mišicah,
- mrzlica,
- reakcija na infuzijo,
- preobčutljivostna reakcija na infuzijo.

➔ **Glejte preglednico** zgoraj za simptome možnih resnih neželenih učinkov.

Občasni neželeni učinki – (pojavi se lahko **pri največ 1 od 100** oseb):

- vnetje možganov,
- uničenje rdečih krvničk (*avtoimunska hemolitična anemija*),
- vnetje hipofize (žleza, ki se nahaja na lobanjskem dnu),
- vnetje žleze ščitnice,
- sladkorna bolezen tipa 1 ali zapleti sladkorne bolezni (*diabetična ketoacidoza*),
- vnetje požiralnika,
- stanje, pri katerem mišice oslabijo in pride do hitre utrujenosti mišic (*miastenija gravis*),
- vnetje sklepov,
- vnetje mišic,
- vnetje v očeh – vnetje šarenice (obarvanega dela očesa) in ciliarnika (predela okrog šarenice),
- vnetje ledvic.

➔ **Glejte preglednico** zgoraj za simptome možnih resnih neželenih učinkov.

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali (pogostnost ni znana):

- celiakija (za katero so značilni simptomi, kot so bolečine v trebuhu, driska in napihnjenost po zaužitju živil, ki vsebujejo gluten);
- pomanjkanje ali zmanjšanje količine prebavnih encimov, ki jih proizvaja trebušna slinavka (*eksokrinska insuficienca trebušne slinavke*).

O naslednjih neželenih učinkih so poročali med uporabo zdravila JEMPERLI, kadar se daje v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom.

Zelo pogosti neželeni učinki – (pojavi se lahko pri **več kot 1 od 10** oseb):

- premalo aktivna žleza ščitnica,
- kožni izpuščaj,
- suha koža,
- zvišana telesna temperatura; vročina,
- zvišane ravni jetrnih encimov v krvi.

➔ **Glejte preglednico** zgoraj za simptome možnih resnih neželenih učinkov.

Pogosti neželeni učinki – (pojavi se lahko **pri največ 1 od 10** oseb):

- preveč aktivna žleza ščitnica,
- vnetje pljuč,
- vnetje črevesne sluznice (*kolon*),
- vnetje trebušne slinavke.

➔ **Glejte preglednico** zgoraj za simptome možnih resnih neželenih učinkov.

Občasni neželeni učinki – (pojavi se lahko **pri največ 1 od 100** oseb):

- vnetje žleze ščitnice, zmanjšano izločanje hormonov nadledvične žleze (*insuficienca nadledvične žleze*),
- sladkorna bolezen tipa 1,
- stanje, pri katerem mišice postanejo šibke in pojavi se hitra utrujenost mišic (*miastenični sindrom*),
- vnetje živcev, ki lahko povzroči bolečino, otrplost, mišično oslabelost in težave pri hoji (*Guillain-Barréjev sindrom*),
- vnetje srčne mišice,
- vnetje želodca,
- vnetje krvnih žil v požiralniku, želodcu ali črevesju,
- vnetje očesa,
- vnetje sklepov,
- vnetje mišic,
- vnetje po celem telesu.

➔ **Glejte preglednico** zgoraj za simptome možnih resnih neželenih učinkov.

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali (pogostnost ni znana):

- celiakija (za katero so značilni simptomi, kot so bolečine v trebuhu, driska in napihnjenost po zaužitju živil, ki vsebujejo gluten);
- pomanjkanje ali zmanjšanje količine prebavnih encimov, ki jih proizvaja trebušna slinavka (*eksokrina insuficienca trebušne slinavke*).

➔ Če se vam pojavi kateri od teh simptomov, **se čim prej obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro**.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila JEMPERLI

Zdravilo JEMPERLI vam bodo dali v bolnišnici ali ambulantni in za njegovo shranjevanje bodo odgovorni zdravstveni delavci.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki vial poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 - 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Če pripravljena infuzija ni uporabljena takoj, jo je mogoče največ 24 ur shranjevati na temperaturi od 2 do 8 °C ali 6 ur na sobni temperaturi (do 25 °C) od časa priprave/razredčenja do konca infundiranja.

Zdravila ne uporabite, če vsebuje vidne delce.

Morebitnega neporabljenega zdravila ne shranjujte za ponovno uporabo. Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo JEMPERLI

- Učinkovina je dostarlimab.
- Ena viala z 10 ml koncentrata za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat) vsebuje 500 mg dostarlimaba.
- En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 50 mg dostarlimaba.
- Druge sestavine zdravila so: trinatrijev citrat dihidrat (E331); citronska kislina, monohidrat (E330); L-argininijev klorid; natrijev klorid; polisorbit 80 (E433) in voda za injekcije (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila JEMPERLI in vsebina pakiranja

Zdravilo JEMPERLI je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rumena raztopina v bistvu brez vidnih delcev.

Na voljo je v škatlah, ki vsebujejo eno stekleno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom

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

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

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

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: + 40800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

Tel: + 371 80205045

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Priprava/razredčenje, shranjevanje in dajanje raztopine za infundiranje:

- Parenteralna zdravila je treba pred uporabo pregledati, da ne vsebujejo delcev in nimajo spremenjene barve. Zdravilo JEMPERLI je rahlo opalescentna, brezbarvna do rumena raztopina. Če opazite vidne delce, vialo zavržite.
- Zdravilo JEMPERLI je združljivo z i.v. vrečo iz polivinilklorida (PVC) z ali brez di(2-etilheksil) ftalata (DEHP), etilen vinil acetata, polietilena (PE), polipropilena (PP) ali mešanice poliolefinov (PP + PE), in brizgo iz PP.
- Za 500-mg odmerek potegnite 10 ml zdravila JEMPERLI iz vial in ga prenesite v intravensko vrečo, ki vsebuje 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injekcije ali 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za injekcije. Končna koncentracija razredčene raztopine mora biti med 2 mg/ml in 10 mg/ml. Skupen volumen raztopine za infundiranje ne sme preseči 250 ml. Mogoče boste morali izvleči ustrezen volumen topila iz intravenske vreče, preden dodate v i.v. vrečo potrebni volumen zdravila JEMPERLI.
 - Na primer, pri pripravljanju 500-mg odmerka v 250-ml intravenski vreči s topilom je treba, da bi dobili koncentracijo 2 mg/ml, iz 250-ml intravenske vreče izvleči 10 ml topila. Nato je treba izvleči 10 ml zdravila JEMPERLI iz vial in ga prenesti v intravensko vrečo.
- Za 1000-mg odmerek potegnite 10 ml zdravila JEMPERLI iz vsake od dveh vial (izvlecite skupno 20 ml) in ga prenesite v intravensko vrečo, ki vsebuje 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injekcije ali 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za injekcije. Končna koncentracija razredčene raztopine mora biti med 4 mg/ml in 10 mg/ml. Skupen volumen raztopine za infundiranje ne sme preseči 250 ml. Mogoče boste morali izvleči ustrezen volumen topila iz intravenske vreče, preden dodate v i.v. vrečo potrebni volumen zdravila JEMPERLI.
 - Na primer, pri pripravljanju 1000-mg odmerka v 250-ml intravenski vreči s topilom je treba, da bi dobili koncentracijo 4 mg/ml, iz 250-ml intravenske vreče izvleči 20 ml topila. Nato je treba izvleči 10 ml zdravila JEMPERLI iz vial (skupno 20 ml) in ga prenesti v intravensko vrečo.
- Raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Končne vrečke za infundiranje ne pretresajte. Morebitni neporabljeni ostanek v viali zavržite.
- Do časa priprave shranjujte v originalni ovojnini z zagotovitev zaščite pred svetlobo. Pripravljeni odmerek je lahko shranjen ali:
 - Na sobni temperaturi do 25 °C ne več kot 6 ur od časa razredčenja do konca infundiranja.
 - V hladilniku na temperaturi od 2 do 8 °C ne več kot 24 ur od časa razredčenja do konca infundiranja. Če je zdravilo shranjeno v hladilniku, pred uporabo pustite, da razredčena raztopina doseže sobno temperaturo.
- Zdravilo JEMPERLI mora dati zdravnik v 30-minutni intravenski infuziji z intravensko infuzijsko črpalko.
- Cevke morajo biti izdelane iz PVC, platinasto utrjenega silikona ali PP; dodatki iz PVC ali polikarbonata, igle pa iz nerjavečega jekla. Med dajanjem zdravila JEMPERLI je treba uporabiti vgrajen 0,2- ali 0,22-mikronski polietersulfonski (PES) filter.
- Zdravila JEMPERLI se ne sme dajati kot hitro intravensko aplikacijo ali injicirati kot bolus.

- Tega zdravila ne dajajte skupaj z drugimi zdravili po isti infuzijski liniji.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.