

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

JEMPERLI 500 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med 10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 500 mg dostarlimab.

Varje ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 50 mg dostarlimab.

Dostarlimab är en humaniserad monoklonal antikropp (mAb) mot PD-1(programmerad celledöd-1)-receptorer. Dostarlimab är av IgG4-typ (immunglobulin G4) och framställs genom rekombinant DNA-teknik i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar till svagt pärlemorskimrande färglös till gul lösning, väsentligen fri från synliga partiklar.

Koncentrat till infusionsvätska, lösning har ett pH-värde på cirka 6,0 och en osmolalitet på cirka 300 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

JEMPERLI är avsett att användas i kombination med karboplatin och paklitaxel för behandling av vuxna patienter med primärt avancerad eller recidiverande endometrieccancer med dMMR (deficient mismatch repair) eller hög mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) för vilka systemisk behandling är lämplig.

JEMPERLI är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller avancerad endometrieccancer med dMMR/MSI-H som har progredierat under eller efter tidigare platinainnehållande behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska inledas och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Identifiering av dMMR/MSI-H tumörstatus bör fastställas med en validerad testmetod som IHK, PCR eller NGS* (information om de analyser som har använts i studierna finns i avsnitt 5.1).

*IHK = immunhistokemi; PCR = polymeraskedjereaktion; NGS = nästa generations sekvensering.

Dosering

JEMPERLI i kombination med karboplatin och paklitaxel

När JEMPERLI administreras i kombination med karboplatin och paklitaxel ska även den fullständiga produktresumén för kombinationsprodukterna läsas (se också avsnitt 5.1).

Rekommenderad dos är 500 mg dostarlimab var 3:e vecka i kombination med karboplatin och paklitaxel var 3:e vecka i 6 cykler följt av 1000 mg dostarlimab som monoterapi var 6:e vecka under alla cykler därefter.

Doseringsregimen i kombination med karboplatin och paklitaxel redovisas i tabell 1.

Tabell 1. Doseringsregimen för JEMPERLI i kombination med karboplatin och paklitaxel

	500 mg en gång var 3:e vecka i kombination med karboplatin och paklitaxel ^a (1 cykel = 3 veckor)						1000 mg en gång var 6:e vecka som monoterapi fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet (1 cykel = 6 veckor)			
Cykel	Cykel 1	Cykel 2	Cykel 3	Cykel 4	Cykel 5	Cykel 6	Cykel 7	Cykel 8	Cykel 9	Fortsätt 6- veckors- doseringen
Vecka	1	4	7	10	13	16	19	25	31	

3 veckor mellan cykel 6 och cykel 7

^a Administrera dostarlimab före karboplatin och paklitaxel på samma dag.

Fortsätt administrering av dostarlimab enligt rekommenderat schema fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet, eller under upp till 3 år (se avsnitt 5.1).

JEMPERLI som monoterapi

Rekommenderad dos som monoterapi är 500 mg dostarlimab var 3:e vecka i 4 cykler följt av 1 000 mg var 6:e vecka i alla efterföljande cykler.

Doseringsregimen vid monoterapi redovisas i tabell 2.

Tabell 2. Doseringsregim för JEMPERLI som monoterapi

	500 mg en gång var 3:e vecka (1 cykel = 3 veckor)				1000 mg en gång var 6:e vecka fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet (1 cykel = 6 veckor)			
Cykel	Cykel 1	Cykel 2	Cykel 3	Cykel 4	Cykel 5	Cykel 6	Cykel 7	Fortsätt 6- veckors- doseringen
Vecka	1	4	7	10	13	19	25	

3 veckor mellan cykel 4 och cykel 5

Administrering av dostarlimab ska fortsätta enligt rekommenderat schema fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet (se avsnitt 5.1).

Dosjustering

Dosminskning rekommenderas inte. Fördröjd dosering eller utsättning kan krävas beroende på individuell säkerhet och tolerabilitet. Rekommenderade justeringar för att hantera biverkningar finns i tabell 3.

Detaljerade riktlinjer för hantering av immunrelaterade biverkningar och infusionsrelaterade reaktioner beskrivs i avsnitt 4.4.

Tabell 3. Rekommenderade dosjusteringar för JEMPERLI		
Immunrelaterade biverkningar	Allvarlighetsgrad^a	Dosjustering
Kolit	2 eller 3	Gör uppehåll med doseringen. Återuppta doseringen när toxiciteten har återgått till grad 0 eller 1.
	4	Sätt ut behandlingen permanent.
Hepatit	Grad 2 med ASAT ^b eller ALAT ^c > 3 och upp till 5 × ULN ^d eller totalt bilirubin > 1,5 och upp till 3 × ULN	Gör uppehåll med doseringen. Återuppta doseringen när toxiciteten har återgått till grad 0 eller 1.
	Grad ≥ 3 med ASAT eller ALAT > 5 × ULN eller totalt bilirubin > 3 × ULN	Sätt ut behandlingen permanent (se undantag nedan) ^e .
Typ 1-diabetes mellitus (T1DM)	3 eller 4 (hyperglykemi)	Gör uppehåll med doseringen. Återuppta doseringen efter adekvat behandling, när patienten uppnått klinisk och metabol stabilitet.
Hypofysit eller binjurebarksinsufficiens	2, 3 eller 4	Gör uppehåll med doseringen. Återuppta doseringen när toxiciteten har återgått till grad 0 eller 1. Sätt ut behandlingen permanent vid recidiv eller försämring under adekvat hormonbehandling.
Hypotyreos eller hypertyreos	3 eller 4	Gör uppehåll med doseringen. Återuppta doseringen när toxiciteten har återgått till grad 0 eller 1.
Pneumonit	2	Gör uppehåll med doseringen. Återuppta doseringen när toxiciteten har återgått till grad 0 eller 1. Om grad 2 återkommer ska behandlingen sättas ut permanent.
	3 eller 4	Sätt ut behandlingen permanent.
Nefrit	2	Gör uppehåll med doseringen. Återuppta doseringen när toxiciteten har återgått till grad 0 eller 1.
	3 eller 4	Sätt ut behandlingen permanent.

Tabell 3. Rekommenderade dosjusteringar för JEMPERLI		
Immunrelaterade biverkningar	Allvarlighetsgrad^a	Dosjustering
Exfoliativa dermatologiska tillstånd (t.ex. SJS, TEN, DRESS)	Misstänkt	Gör uppehåll med doseringen, oavsett grad. Återuppta doseringen om tillståndet ej bekräftas och när toxiciteten har återgått till grad 0 eller 1.
	Bekräftat	Sätt ut behandlingen permanent.
Myokardit	2, 3 eller 4	Sätt ut behandlingen permanent.
Allvarliga neurologiska toxiciteter (myastenisyndrom/myasthenia gravis, Guillain-Barrés syndrom, encefalit, transversell myelit)	2, 3 eller 4	Sätt ut behandlingen permanent
Andra immunrelaterade biverkningar (inklusive men inte begränsat till myosit, sarkoidos, autoimmun hemolytisk anemi, pankreatit, iridocyklit, uveit, diabetisk ketoacidosis, artralgi, avstötning av transplanterat organ, graft-versus-host-disease)	3	Gör uppehåll med doseringen. Återuppta doseringen när toxiciteten har återgått till grad 0 eller 1.
	4	Sätt ut behandlingen permanent.
Återkommande immunrelaterade biverkningar efter återhämtning till \leq grad 1 (förutom pneumonit, se ovan)	3 eller 4	Sätt ut behandlingen permanent.
Andra biverkningar	Allvarlighetsgrad^a	Dosjustering

Tabell 3. Rekommenderade dosjusteringar för JEMPERLI		
Immunrelaterade biverkningar	Allvarlighetsgrad^a	Dosjustering
Infusionsrelaterade reaktioner	2	Gör uppehåll med doseringen. Om tillståndet har gått tillbaka inom 1 timme efter avbruten infusion, kan infusionen återupptas med 50 % av den ursprungliga infusionshastigheten eller återupptas när symtomen har försvunnit med premedicinering. Om reaktion av grad 2 återkommer med adekvat premedicinering ska behandlingen sättas ut permanent.
	3 eller 4	Sätt ut behandlingen permanent.

^a Toxicitetsgrad enligt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0.

^b ASAT = aspartataminotransferas

^c ALAT = alaninaminotransferas

^d ULN = övre normalgräns

^e För patienter med levermetastaser som har en ökning av ASAT eller ALAT av grad 2 vid behandlingsstart, ska behandlingen sättas ut om ASAT eller ALAT ökar med $\geq 50\%$ i förhållande till baslinjen och ökningen kvarstår under minst en vecka.

Patientkort

Alla förskrivare av JEMPERLI ska informera patienterna om patientkortet och förklara vad de ska göra om de får symtom på immunrelaterade biverkningar. Läkaren ska förse patienten med ett patientkort.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter som är 65 år eller äldre.

Det finns begränsade kliniska data om användning av dostarlimab hos patienter som är 75 år eller äldre (se avsnitt 5.1).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Data är begränsade för patienter med gravt nedsatt njurfunktion och för dialyspatienter med terminal njursjukdom (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. Data är begränsade för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och saknas helt för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för JEMPERLI för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

JEMPERLI är endast avsett för intravenös infusion. JEMPERLI ska administreras som intravenös infusion med hjälp av en intravenös infusionspump under 30 minuter.

JEMPERLI får inte administreras som intravenös tryck- eller bolusinjektion.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets produktnamn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Immunrelaterade biverkningar

Immunrelaterade biverkningar, som kan vara allvarliga eller dödliga, kan förekomma hos patienter som behandlas med antikroppar som blockerar programmerat celledödsprotein-1/programmerad dödligand 1 (PD-1/PD-L1) signalväg, inklusive dostarlimab. Immunrelaterade biverkningar uppträder vanligen under behandling med PD-1/PD-L1-blockerande antikroppar, men symtomen kan också visa sig efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar kan förekomma i alla organ eller vävnader och kan påverka mer än ett kroppssystem samtidigt. De viktiga immunrelaterade biverkningar som anges i detta avsnitt omfattar inte alla tänkbara allvarliga och dödliga immunrelaterade reaktioner.

Tidig identifiering och behandling av immunrelaterade biverkningar är viktigt för att säkerställa säker användning av PD-1/PD-L1-blockerande antikroppar. Patienterna ska övervakas med avseende på symptom och tecken på immunrelaterade biverkningar. Hematologiska och klinisk-kemiska laboratorievärden, inklusive levertester och tester av njur- samt sköldkörtelfunktion, ska utvärderas vid baslinjen och regelbundet under behandlingen. Misstänkta immunrelaterade biverkningar ska utvärderas på lämpligt sätt, exempelvis genom specialistkonsultation.

Beroende på biverkningens svårighetsgrad ska behandlingen med dostarlimab avbrytas eller sättas ut permanent och kortikosteroider (1–2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande) eller annan lämplig behandling ges (se nedan och avsnitt 4.2). Vid förbättring till grad ≤ 1 ska nedtrappning av kortikosteroider påbörjas och fortsätta i 1 månad eller längre. Baserat på begränsade data från kliniska studier på patienter vars immunrelaterade biverkningar inte kunde kontrolleras med kortikosteroider kan administrering av andra systemiska immunsuppressiva läkemedel övervägas. Hormonersättningsbehandling ska vid behov sättas in vid endokrinopatier.

Behandling med dostarlimab ska sättas ut permanent vid alla immunrelaterade biverkningar av grad 3 som återkommer och vid immunrelaterad toxicitet av grad 4, med undantag för endokrinopatier som kontrolleras med ersättningshormoner och såvida inget annat anges i tabell 3.

Immunrelaterad pneumonit

Pneumonit har rapporterats hos patienter som får dostarlimab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symptom på pneumonit. Misstänkt pneumonit ska bekräftas med röntgen och andra orsaker ska uteslutas. Patienterna ska behandlas med en justerad dostarlimabregim och kortikosteroider (se avsnitt 4.2).

Immunrelaterad kolit

Dostarlimab kan orsaka immunrelaterad kolit (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på kolit och behandlas med en justerad dostarlimabregim, läkemedel mot diarré och kortikosteroider (se avsnitt 4.2).

Immunrelaterad hepatit

Dostarlimab kan orsaka immunrelaterad hepatit (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas regelbundet med avseende på förändrad leverfunktion och, baserat på klinisk utvärdering, behandlas med en justerad dostarlimabregim och kortikosteroider (se avsnitt 4.2).

Immunrelaterade endokrinopatier

Immunrelaterade endokrinopatier, inklusive hypotyreos, hypertyreos, tyreoidit, hypofysit, typ 1-diabetes mellitus, diabetisk ketoacidosis och binjurebarksinsufficiens, har rapporterats hos patienter som får dostarlimab (se avsnitt 4.8).

Hypotyreos och hypertyreos

Immunrelaterad hypotyreos och hypertyreos (inklusive tyreoidit) förekommer hos patienter som fick dostarlimab, och hypotyreos kan följa på hypertyreos. Patienterna ska övervakas med avseende på avvikande resultat för sköldkörtelfunktion före behandlingsstart, med jämna mellanrum under behandlingen och enligt behov utifrån klinisk bedömning. Immunrelaterad hypotyreos och hypertyreos (inklusive tyreoidit) ska behandlas enligt rekommendationerna i avsnitt 4.2.

Binjurebarksinsufficiens

Immunrelaterad binjurebarksinsufficiens förekommer hos patienter som fick dostarlimab. Patienterna ska övervakas med avseende på kliniska tecken och symtom på binjurebarksinsufficiens. Vid symtomatisk binjurebarksinsufficiens ska patienterna behandlas enligt rekommendationerna i avsnitt 4.2.

Immunrelaterad nefrit

Dostarlimab kan orsaka immunrelaterad nefrit (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på förändrad njurfunktion och behandlas med en justerad dostarlimabregim och kortikosteroider (se avsnitt 4.2).

Immunrelaterade hudutslag

Immunrelaterade hudutslag, inklusive pemfigoid, har rapporterats hos patienter som får dostarlimab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på hudutslag. Exfoliativa dermatologiska tillstånd ska behandlas enligt rekommendationerna i avsnitt 4.2. Förekomst av Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys har rapporterats hos patienter som behandlats med PD-1-hämmare.

Försiktighet ska iakttas när användning av dostarlimab övervägs till patienter som tidigare har haft en allvarlig eller livshotande hudbiverkning vid tidigare behandling med andra immunstimulerande cancerläkemedel.

Immunrelaterad artralgi

Immunrelaterad artralgi har rapporterats hos patienter som får dostarlimab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på artralgi. Misstänkt immunrelaterad artralgi ska bekräftas och andra orsaker uteslutas. Patienterna ska behandlas med en justerad dostarlimabregim och kortikosteroider (se avsnitt 4.2).

Andra immunrelaterade biverkningar

Med tanke på verkningsmekanismen hos dostarlimab kan andra potentiella immunrelaterade biverkningar förekomma, inklusive potentiellt allvarliga händelser [t.ex. myosit, myokardit, encefalit, demyeliniserande neuropati (inklusive Guillain-Barrés syndrom) och sarkoidos]. Kliniskt signifikanta immunrelaterade biverkningar som rapporterades hos mindre än 1 % av patienterna som behandlades med dostarlimab som monoterapi i kliniska studier inkluderar encefalit, autoimmun hemolytisk anemi, pankreatit, iridocyklit och uveit. Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på immunrelaterade biverkningar och behandlas enligt beskrivningen i avsnitt 4.2. Avstötning av transplanterade organ har rapporterats hos patienter som behandlats med PD-1-hämmare efter

marknadsintroduktion. Behandling med dostarlimab kan öka risken för avstötning hos mottagare av transplanterade organ. Fördelarna med behandling med dostarlimab ska vägas mot risken för möjlig organavstötning hos dessa patienter.

Dödliga och andra allvarliga komplikationer kan förekomma hos patienter som genomgår allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) före eller efter behandling med en PD-1/PD-L1-blockerande antikropp. Transplantationsrelaterade komplikationer omfattar hyperakut graft-versus-host disease (GvHD), akut GvHD, kronisk GvHD och venös ocklusiv leversjukdom efter minskad förebyggande transplantationsbehandling samt steroidkrävande feber (utan identifierad infektionsorsak). Dessa komplikationer kan förekomma trots adekvat behandling mellan PD-1/PD-L1-blockad och allogen HSCT. Övervaka patienterna noga med avseende på tecken på transplantationsrelaterade komplikationer och ingrip omedelbart. Väg nyttan mot riskerna med en PD-1/PD-L1-blockerande behandling före eller efter allogen HSCT.

Infusionsrelaterade reaktioner

Dostarlimab kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner som kan vara allvarliga (se avsnitt 4.8). Vid allvarliga (grad 3) eller livshotande (grad 4) infusionsrelaterade reaktioner ska infusionen avbrytas och behandlingen sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

Patienter som exkluderats från kliniska studier

Patienter med följande tillstånd exkluderades från GARNET-studien: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-funktionsstatus vid baslinjen ≥ 2 ; okontrollerade metastaser i centrala nervsystemet eller karcinomatös meningit; andra maligniteter under de senaste 2 åren; immunbrist eller immunsuppressiv behandling inom 7 dagar; aktiv hiv-infektion, infektion med hepatit B eller C; aktiv autoimmun sjukdom som kräver systemisk behandling under de senaste 2 åren exklusive substitutionsbehandling; interstitiell lungsjukdom i anamnesen; eller om vaccination med levande vaccin erhållits inom 14 dagar.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 500 mg-dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Monoklonala antikroppar (mAb) som dostarlimab är inte substrat för cytokrom P450 eller transportörer av aktiva substanser. Dostarlimab är inte ett cytokin och är sannolikt inte en cytokinmodulerare. Dessutom förväntas ingen farmakokinetisk interaktion mellan dostarlimab och aktiva substanser som utgörs av små molekyler. För antikroppar finns inga belägg för interaktion via den icke-specifika nedbrytningen i lysosomer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmetod

Det finns en risk i samband med administrering av dostarlimab till fertila kvinnor. Fertila kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod under behandling med dostarlimab och upp till 4 månader efter den sista dosen av dostarlimab.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av dostarlimab hos gravida kvinnor. Baserat på dess verkningsmekanism kan dostarlimab orsaka skadliga farmakologiska effekter hos fostret vid administrering under graviditet.

Inga reproduktions- och utvecklingsstudier på djur har utförts med dostarlimab. Blockering av PD-1/PD-L1 signalväg kan dock leda till ökad risk för immunmedierad avstötning av det växande

fostret, vilket resulterar i fosterdöd (se avsnitt 5.3). Det är känt att humant immunglobulin (IgG4) passerar placentarbarriären och därför kan dostarlimab överföras från modern till det växande fostret.

JEMPERLI rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder en effektiv preventivmetod.

Amning

Det är okänt om dostarlimab/dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

JEMPERLI ska inte användas under amning och amning ska undvikas i minst 4 månader efter den sista dosen av dostarlimab.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts med dostarlimab (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

JEMPERLI har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Dostarlimab är vanligtvis förknippat med immunrelaterade biverkningar. De flesta immunrelaterade reaktionerna, inklusive allvarliga sådana, gick tillbaka efter initiering av lämplig medicinsk behandling eller utsättning av dostarlimab (se "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan).

Dostarlimab som monoterapi

Säkerheten för dostarlimab har utvärderats hos 605 patienter med endometrieccancer eller andra avancerade solida tumörer som fick dostarlimab som monoterapi i GARNET-studien, inklusive 153 patienter med avancerad eller recidiverande endometrieccancer med dMMR/MSI-H. Patienterna fick 500 mg var 3:e vecka i 4 cykler följt av 1 000 mg var 6:e vecka i alla efterföljande cykler.

Hos patienter med avancerade eller recidiverande solida tumörer (N = 605) var de vanligaste biverkningarna (> 10 %) anemi (28,6 %), diarré (26,0 %), illamående (25,8 %), kräkningar (19,0 %), artralgi (17,0 %), klåda (14,2 %), hudutslag (13,2 %), feber (12,4 %), förhöjt aspartataminotransferas (11,2 %) och hypotyreos (11,2 %). JEMPERLI sattes ut permanent hos 38 (6,3 %) patienter på grund av biverkningar, varav de flesta var immunrelaterade händelser. Biverkningarna var allvarliga hos 11,2 % av patienterna. De allvarligaste biverkningarna var immunrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.4).

Säkerhetsprofilen för patienter med endometrieccancer med dMMR/MSI-H i GARNET-studien (N = 153) skiljde sig inte från den för hela monoterapipopulationen, vilken redovisas i tabell 4.

Dostarlimab i kombination med karboplatin och paklitaxel

Säkerheten för dostarlimab har utvärderats hos 241 patienter med primärt avancerad eller recidiverande endometrieccancer som fick dostarlimab i kombination med karboplatin och paklitaxel i RUBY-studien. Patienterna fick doser på 500 mg dostarlimab var 3:e vecka i 6 cykler följt av 1000 mg var 6:e vecka i alla efterföljande cykler.

Hos patienter med primärt avancerad eller recidiverande endometrieccancer (N = 241) var de vanligaste biverkningarna (> 10 %) hudutslag (22,8 %), makulopapulöst hudutslag (14,1 %), hypotyros (14,1 %), förhöjt alaninaminotransferas (12,9 %), förhöjt aspartataminotransferas (12,0 %), feber (12,0 %) och torr hud (10,4 %). JEMPERLI sattes ut permanent hos 12 (5,0 %) patienter på grund av biverkningar, varav de flesta var immunrelaterade händelser. Biverkningar var allvarliga hos 5,8 % av patienterna och de allvarligaste biverkningarna var immunrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.4).

Säkerhetsprofilen för patienter med endometrieccancer med dMMR/MSI-H i RUBY-studien (N = 52) skiljde sig inte från den för hela populationen (N = 241), vilken redovisas i tabell 4.

Biverkningar i tabellform

Biverkningar rapporterade i kliniska prövningar av dostarlimab som monoterapi eller i kombination med kemoterapi listas i tabell 4 efter organsystem och frekvens. Biverkningsfrekvensen listad i kolumnen för dostarlimab som monoterapi är baserad på antalet biverkningar, oavsett orsak, som identifierats hos 605 patienter med avancerade eller recidiverande solida tumörer i GARNET-studien, där de exponerats för dostarlimab under i median 24 veckor (intervall: 1 vecka till 229 veckor). Om inget annat anges baseras biverkningsfrekvensen listad i kolumnen för dostarlimab i kombination med kemoterapi på antalet biverkningar, oavsett orsak, som identifierats hos 241 patienter med primärt avancerad eller recidiverande endometrieccancer i RUBY-studien, där de exponerats för dostarlimab i kombination med karboplatin och paklitaxel under en mediantid på 43 veckor (intervall: 3 till 151 veckor). Ytterligare säkerhetsinformation avseende administrering av dostarlimab i kombination med karboplatin och paklitaxel återfinns i respektive produktresumé för kombinationsprodukterna.

Biverkningar som har rapporterats med dostarlimab som monoterapi eller vid behandling med antingen karboplatin eller paklitaxel kan även förekomma vid behandling med dessa läkemedel i kombination, även om dessa biverkningar inte rapporterades i kliniska studier med dostarlimab i kombination med karboplatin och paklitaxel.

Biverkningarna listas efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 4: Biverkningar hos patienter behandlade med dostarlimab

	Dostarlimab som monoterapi	Dostarlimab i kombination med kemoterapi
Blodet och lymfsystemet		
Mycket vanliga	Anemi ^a	
Endokrina systemet		
Mycket vanliga	Hypotyros ^{*b}	Hypotyros ^c
Vanliga	Hypertyros [*] , binjurebarksinsufficiens [*]	Hypertyros, binjurebarksinsufficiens
Mindre vanliga	Tyreoidit ^{*c} , hypofysit ^d	Tyreoidit
Metabolism och nutrition		
Mindre vanliga	Typ 1-diabetes mellitus, diabetisk ketoacidosis	Typ 1-diabetes mellitus
Centrala och perifera nervsystemet		
Mindre vanliga	Encefalit, myasthenia gravis	Myastensyndrom ^f
Ögon		
Mindre vanliga	Uveit ^g	Uveit
Hjärtat		
Mindre vanliga		Myokardit ^h
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Vanliga	Pneumonit ^{*i}	Pneumonit

	Dostarlimab som monoterapi	Dostarlimab i kombination med kemoterapi
Magtarmkanalen		
Mycket vanliga	Diarré, illamående, kräkningar	
Vanliga	Kolit ^{*j} , pankreatit ^k , gastrit	Kolit ^l
Mindre vanliga	Esofagit	Pankreatit, immunmedierad gastrit ^f , gastrointestinal vaskulit ^f
Lever och gallvägar		
Vanliga	Hepatit ^{*m}	
Hud och subkutan vävnad		
Mycket vanliga	Hudutslag ^{*n} , klåda	Hudutslag ^o , torr hud
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Mycket vanliga	Artralgi [*]	
Vanliga	Myalgi	
Mindre vanliga	Immunmedierad artrit, polymyalgia rheumatica, immunmedierad myosit	Immunmedierad artrit, myosit ^p
Njurar och urinvägar		
Mindre vanliga	Nefrit ^{*q}	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Mycket vanliga	Feber	Feber
Vanliga	Frossa	
Mindre vanliga		Systemiskt inflammatoriskt responssyndrom ^p
Undersökningar och provtagningar		
Mycket vanliga	Förhöjda transaminaser	Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer		
Vanliga	Infusionsrelaterad reaktion ^{*s}	

* Se avsnittet ”Beskrivning av valda biverkningar”.

^a Inkluderar anemi och autoimmun hemolytisk anemi

^b Inkluderar hypotyreos och autoimmun hypotyreos

^c Inkluderar tyreoidit och autoimmun tyreoidit

^d Inkluderar hypofysit och lymfocytisk hypofysit

^e Inkluderar hypotyreos och immunmedierad hypotyreos

^f Rapporterad från en pågående blindad studie av dostarlimab i kombination; uppskattad frekvenskategori

^g Inkluderar uveit och iridocyklit

^h Inkluderar myokardit (kombination med kemoterapi) och immunmedierad myokardit från en pågående blindad studie av dostarlimab i kombination; uppskattad frekvenskategori

ⁱ Inkluderar pneumonit, interstitiell lungsjukdom och immunmedierad lungsjukdom

^j Inkluderar kolit, enterokolit och immunmedierad enterokolit

^k Inkluderar pankreatit och akut pankreatit

^l Inkluderar kolit (kombination med kemoterapi) och enterit, rapporterat från en pågående blindad studie av dostarlimab i kombination

^m Inkluderar hepatit, autoimmun hepatit och hepatisk cytolys

ⁿ Inkluderar hudutslag, makulopapulöst hudutslag, erytem, makulöst hudutslag, kliande hudutslag, erytematöst hudutslag, papulöst hudutslag, erythema multiforme, hudtoxicitet, läkemedelsutslag, toxiskt hudutslag, exfoliativt hudutslag och pemfigoid

^o Inkluderar hudutslag och makulopapulöst hudutslag

^p Rapporterad i en pågående studie av dostarlimab i kombination

^q Inkluderar nefrit och tubulointerstitiell nefrit

^r Inkluderar förhöjda transaminaser, förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas och hypertransaminasemi

^s Inkluderar infusionsrelaterad reaktion och överkänslighet.

Beskrivning av utvalda biverkningar

De utvalda biverkningar som beskrivs nedan baseras på en kombinerad säkerhetsdatabas för dostarlimab i monoterapi till 605 patienter i GARNET-studien med endometrieccancer eller andra avancerade solida tumörer. Immunrelaterade biverkningar definierades som händelser av grad 2 och däröver. Frekvenserna nedan utesluter biverkningar av grad 1. Riktlinjerna för hantering av dessa biverkningar beskrivs i avsnitt 4.2.

Immunrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.4)

Immunrelaterad pneumonit

Immunrelaterad pneumonit förekom hos 14 (2,3 %) patienter, vilket inkluderade pneumonit av grad 2 (1,3 %), grad 3 (0,8 %) och grad 4 (0,2 %). Pneumonit ledde till utsättning av dostarlimab hos 8 (1,3 %) patienter.

Behandling med systemiska kortikosteroider (prednison \geq 40 mg per dag eller motsvarande) krävdes hos 11 (78,6 %) patienter med pneumonit. Pneumoniten gick tillbaka hos 11 (78,6 %) patienter.

Immunrelaterad kolit

Kolit förekom hos 8 (1,3 %) patienter, vilket inkluderade kolit av grad 2 (0,7 %) och grad 3 (0,7 %). Kolit ledde inte till utsättning av dostarlimab hos några patienter.

Behandling med systemiska kortikosteroider (prednison \geq 40 mg per dag eller motsvarande) krävdes hos 5 (62,5 %) patienter. Koliten gick tillbaka hos 5 (62,5 %) patienter.

Immunrelaterad hepatit

Hepatit förekom hos 3 (0,5 %) patienter, och var i samtliga fall av grad 3. Behandling med systemiska kortikosteroider (prednison \geq 40 mg per dag eller motsvarande) krävdes hos 2 (66,7 %) patienter. Hepatiten ledde till utsättning av dostarlimab hos 1 (0,2 %) patient och gick tillbaka hos 2 av de 3 patienterna.

Immunmedierade endokrinopater

Hypotyreos förekom hos 46 (7,6 %) patienter, och var i samtliga fall av grad 2. Hypotyreosen ledde inte till utsättning av dostarlimab och gick tillbaka hos 17 (37,0 %) patienter.

Hypertyreos förekom hos 14 (2,3 %) patienter, vilket inkluderade hypertyreos av grad 2 (2,1 %) och grad 3 (0,2 %). Hypertyreosen ledde inte till utsättning av dostarlimab och gick tillbaka hos 10 (71,4 %) patienter.

Tyreoidit förekom hos 3 (0,5 %) patienter, och var i samtliga fall av grad 2. Inget av fallen av tyreoidit gick tillbaka. Ingen utsättning av dostarlimab på grund av tyreoidit förekom.

Binjurebarksinsufficiens förekom hos 7 (1,2 %) patienter, vilket inkluderade binjurebarksinsufficiens av grad 2 (0,5 %) och grad 3 (0,7 %). Binjurebarksinsufficiensen ledde till utsättning av dostarlimab hos 1 (0,2 %) patient och gick tillbaka hos 4 (57,1 %) patienter.

Immunmedierad nefrit

Nefrit, inklusive tubulointerstitiell nefrit, förekom hos 3 (0,5 %) patienter. Samtliga fall var av grad 2. Behandling med systemiska kortikosteroider (prednison \geq 40 mg per dag eller motsvarande) krävdes hos 2 (66,7 %) patienter med nefrit. Nefriten ledde till utsättning av dostarlimab hos 1 (0,2 %) patient och gick tillbaka hos samtliga 3 patienter.

Immunrelaterade hudutslag

Immunrelaterade hudutslag (utslag, makulopapulöst utslag, makulöst utslag, kliande utslag, pemfigoid, läkemedelsutslag, hudtoxicitet, toxiska hudutslag) förekom hos 31 (5,1 %) patienter, vilket inkluderade utslag av grad 3 hos 9 (1,5 %) patienter som fick dostarlimab. Mediantiden till uppkomst

av hudutslag var 57 dagar (intervallet 2 dagar till 1 485 dagar). Behandling med systemiska kortikosteroider (prednison \geq 40 mg per dag eller motsvarande) krävdes hos 9 (29,0 %) patienter med hudutslag. Hudutslagen ledde till utsättning av dostarlimab hos 1 (0,2 %) patient och gick tillbaka hos 24 (77,4 %) patienter.

Immunrelaterad artralgi

Immunrelaterad artralgi förekom hos 34 (5,6 %) patienter. Immunrelaterad artralgi av grad 3 rapporterades hos 5 (0,8 %) patienter som fick dostarlimab. Mediantiden till uppkomst av artralgi var 94,5 dagar (intervallet 1 dag till 840 dagar). Behandling med systemiska kortikosteroider (prednison \geq 40 mg per dag eller motsvarande) krävdes hos 3 (8,8 %) patienter med artralgi. Artralgi ledde till utsättning av dostarlimab hos 1 (0,2 %) patient och gick tillbaka hos 19 (55,9 %) patienter med artralgi.

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner, inklusive överkänslighet, förekom hos 6 (1,0 %) patienter, vilket inkluderade reaktioner av grad 2 (0,3 %) och grad 3 (0,2 %). Samtliga patienter återhämtade sig från den infusionsrelaterade reaktionen.

Immunogenicitet

I GARNET-studien testades antikroppar mot läkemedlet (ADA) på 315 patienter som fick dostarlimab och förekomsten av behandlingsrelaterade antikroppar mot dostarlimab var 2,5 %. Neutraliserande antikroppar påvisades hos 1,3 % av patienterna. Samtidig administrering av karboplatin och paklitaxel påverkade inte dostarlimabs immunogenicitet. Hos de 225 patienter som behandlades med dostarlimab i kombination med karboplatin och paklitaxel och utvärderades för förekomst av ADA i RUBY-studien sågs ingen incidens av ADA eller neutraliserande antikroppar relaterade till dostarlimabbehandling.

Hos de patienter som utvecklade ADA sågs inga tecken på förändrad effekt eller säkerhet för dostarlimab.

Äldre

Av de 605 patienter som behandlades med dostarlimab som monoterapi var 51,6 % under 65 år, 36,9 % var 65- <75 år och 11,5 % var 75 år eller äldre. Inga ökade säkerhetsrisker observerades hos äldre patienter (\geq 65 år) jämfört med yngre patienter (< 65 år).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Om överdosering misstänks ska patienten övervakas med avseende på tecken eller symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling sätts in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat, ATC-kod: L01FF07

Verkningsmekanism

Dostarlimab är en humaniserad monoklonal antikropp av IgG4-isotyp som binder till PD-1-receptorer och blockerar bindningsinteraktionen med liganderna PD-L1 och PD-L2. Hämning av PD-1-signalvägens medierade immunsvaret leder till hämning av T-cellernas funktion, såsom proliferation, cytokinproduktion och cytotoxisk aktivitet. Dostarlimab förstärker T-cellsresponsen, inklusive immunsvaret mot tumörer, genom att blockera bindningen av PD-1 till PD-L1 och PD-L2. I syngena mustumörmodeller ledde blockering av PD-1-aktiviteten till minskad tumörtillväxt.

Klinisk effekt och säkerhet

RUBY: Randomiserad kontrollerad studie av dostarlimab i kombination med karboplatin och paklitaxel för behandling av vuxna patienter med primär avancerad eller recidiverande endometrieccancer.

Effekt och säkerhet för dostarlimab i kombination med karboplatin-paklitaxel undersöktes i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie i fas 3 utförd på patienter med primär avancerad eller recidiverande endometrieccancer.

Patienterna randomiserades (1:1) till att få dostarlimab 500 mg plus karboplatin AUC 5 mg/ml/min och paklitaxel 175 mg/m² var 3:e vecka i 6 cykler följt av dostarlimab 1000 mg var 6:e vecka (n = 245) eller placebo plus karboplatin AUC 5 mg/ml/min och paklitaxel 175 mg/m² var 3:e vecka i 6 cykler följt av placebo var 6:e vecka (n = 249). Randomiseringen stratifierades efter MMR/MSI-status, tidigare extern strålbehandling mot bäckenet och sjukdomsstatus (recidiverande, primär sjukdom i stadium III eller primär sjukdom i stadium IV). Behandlingen pågick i upp till 3 år eller fram till oacceptabel toxicitet, sjukdomsprogression eller prövarens beslut. Bedömning av tumörstatus utfördes var 6:e vecka till och med vecka 25, var 9:e vecka till och med vecka 52 och därefter var 12:e vecka. Efter en medianuppföljning på 30 månader hade 6 av 53 patienter randomiserade till dostarlimab plus karboplatin-paklitaxel fått behandling i >3 år (brytdatum 01 mars 2023).

Huvudsakliga lämplighetskriterier för studien var primär sjukdom i stadium III eller stadium IV enligt FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics), inklusive sjukdom i stadium IIIA till IIIC1 med utvärderbar eller mätbar sjukdom enligt RECIST v.1.1, patienter med stadium IIIC1 med karcinosarkom, klarcellig, serös, eller blandad histologi (innehållande ≥ 10 % karcinosarkom, klarcellig eller serös histologi) oavsett förekomst av utvärderbar eller mätbar sjukdom, sjukdom i stadium IIIC2 eller stadium IV oavsett förekomst av utvärderbar eller mätbar sjukdom. Studien inkluderade även patienter med ett första recidiv av endometrieccancer med låg potential att botas med enbart strålbehandling eller kirurgi eller strålbehandling i kombination med kirurgi, inklusive patienter som hade ett första sjukdomsrecidiv och var naiva för systemisk cancerbehandling eller hade tidigare fått neoadjuvant/adjuvant systemisk cancerbehandling och fick ett recidiv eller hade progredierande sjukdom ≥ 6 månader efter avslutad behandling (första recidiv). Tidigare strålbehandling var inte tillåten inom 21 dagar från rekrytering till studien med undantag av palliativ strålbehandling, som var tillåten inom upp till 1 vecka med studiebehandling.

Primära effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) bedömd av prövaren i enlighet med RECIST v1.1 hos deltagare med primär avancerad endometrieccancer med dMMR/MSI-H eller recidiverande endometrieccancer och hos samtliga deltagare (total ITT-population) med primär avancerad eller recidiverande endometrieccancer, samt total överlevnad (OS) hos samtliga deltagare (total ITT-population) med primär avancerad eller recidiverande endometrieccancer.

Totalt 118 patienter med endometrieccancer med dMMR/MSI-H utvärderades för effekt i RUBY-studien. Demografi och karakteristika vid baslinjen var: medianålder 64 år (34 % i åldern 65 till 74 år och 15 % i åldern 75 år eller äldre); 85 % vita, 9 % svarta, 2 % asiater; ECOG-funktionsstatus 0 (57 %) eller 1 (43 %); primär sjukdom i stadium III 21 %, primär sjukdom i stadium IV 30 %, recidiverande endometrieccancer 49 %; endometrioid cancer 85 %, blandat karcinom 5 %, karcinosarkom 4 %, seröst karcinom 2 %, övriga 4 %; och tidigare kirurgi 92 %, tidigare strålbehandling (35 %), tidigare cancerbehandling (14 %).

Identifieringen av tumörstatus för dMMR/MSI-H fastställdes prospektivt baserat på lokala testanalyser (IHC, PCR eller NGS) eller central testning (IHC) när inga lokala resultat fanns tillgängliga.

Effektresultaten visas i tabell 5 och figur 1. Alla effektmått redovisas vid den primära PFS-analysen med medianuppföljning i upp till 25 månader. OS-resultaten är baserade på den första interimanalysen av OS. RUBY-studien visade enligt prövarens bedömning statistiskt signifikant förbättring av PFS hos patienter randomiserade till dostarlimab plus karboplatin-paklitaxel jämfört med placebo plus karboplatin-paklitaxel.

Tabell 5: Effektresultat i RUBY för patienter med endometriecancer med dMMR/MSI-H

Effektmått	Dostarlimab + karboplatin-paklitaxel (N=53) ^a	Placebo + karboplatin-paklitaxel (N=65) ^a
Progressionsfri överlevnad (PFS)		
Median i månader (95 % KI) ^b	Ej uppnått	7,7 (5,6; 9,7)
Antal (%) patient med händelse	19 (35,8)	47 (72,3)
Risikkvot (95 % KI) ^c	0,28 (0,16; 0,50)	
p-värde ^b	<0,0001	
Total överlevnad (OS)^d		
Median i månader	Ej uppnått	Ej uppnått
Antal (%) patient med händelse	7 (13,2)	24 (36,9)
Risikkvot (95 % KI) ^c	0,30 (0,13; 0,70)	

KI: konfidensintervall

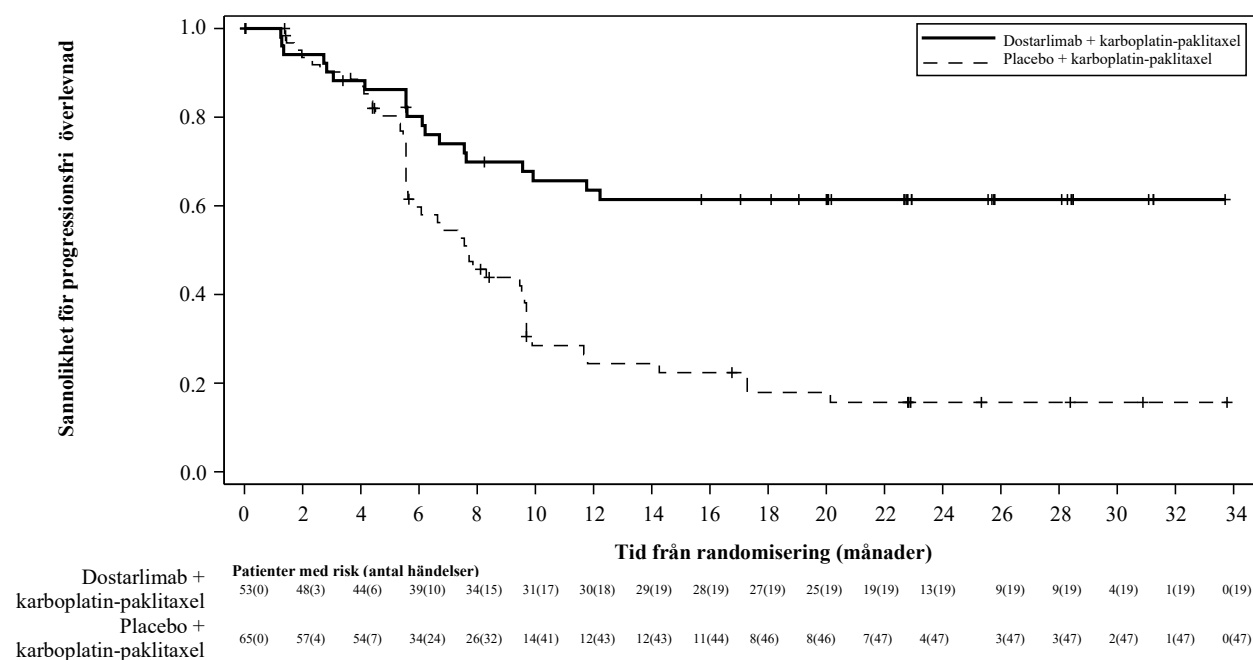
^a Effektdata med en medianuppföljning på 25 månader (brytdatum 28 sept 2022).

^b Ensidigt p-värde baserat på stratifierat log-ranktest.

^c Baserat på stratifierad Cox regressionsmodell.

^d Inte statistiskt signifikant eftersom ingen hypotestestning utfördes för total överlevnad i populationen med dMMR/MSI-H.

Figur 1: Kaplan-Meierkurva över progressionsfri överlevnad patienter med endometriecancer med dMMR/MSI-H enligt prövarens bedömning (RUBY-studien)



GARNET: vuxna patienter med recidiverande endometriecancer med dMMR/MSI-H som har progredierat på eller efter behandling med en platinainnehållande regim

Effekt och säkerhet för dostarlimab som monoterapi undersöktes i GARNET-studien, en okontrollerad, öppen multicenterstudie med flera parallella kohorter. GARNET-studien inkluderade expansionskohorter med patienter med recidiverande eller avancerade solida tumörer som hade begränsade behandlingsalternativ. I kohort A1 rekryterades patienter med endometriecancer med dMMR eller MSI-H som hade progredierat under eller efter tidigare platinainnehållande behandling.

Patienterna fick 500 mg dostarlimab var 3:e vecka i 4 cykler följt av 1 000 mg dostarlimab var 6:e vecka. Behandlingen fortsatte fram till oacceptabel toxicitet eller sjukdomsprogression i upp till 2 år.

Primära effektmått var objektiv svarsfrekvens (ORR) och svarsduration (DOR) som bedömdes genom blindad oberoende central granskning (BICR) enligt RECIST-kriterierna (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v 1.1. Effektpopulationen definierades som patienter som hade mätbar sjukdom enligt BICR vid baslinjen och som hade minst 24 veckors uppföljning eller hade mindre än 24 veckors uppföljning och utsättning på grund av biverkningar eller sjukdomsprogression.

Totalt 143 patienter med endometriecancer med dMMR/MSI-H utvärderades med avseende på effekt i GARNET-studien. Bland dessa 143 patienter var karakteristika vid studiestart följande: medianåldern var 65 år (52 % var 65 år eller äldre), 77 % var vita, 3,5 % var asiater, 2,8 % var svarta och ECOG-funktionsstatus var 0 (39 %) eller 1 (61 %). Vid tidpunkten för diagnos var 21 % av patienterna med endometriecancer med dMMR/MSI-H i stadium IV enligt FIGO. Vid studiestarten (det senaste FIGO-stadiet) var 67 % av patienterna i FIGO-stadium IV. Medianantalet tidigare behandlingslinjer var en: 63 % av patienterna hade fått en tidigare linje, 37 % hade fått två eller flera tidigare linjer. 49 patienter (34 %) fick endast neoadjuvant eller adjuvant behandling före deltagandet i studien.

Identifiering av tumörstatus för dMMR/MSI-H fastställdes prospektivt baserat på lokala tester. Lokala diagnostiska analyser (IHK, PCR eller NGS) som var tillgängliga på studieställena användes för att

detektera uttrycket av dMMR/MSI-H i tumörmaterial. På de flesta studieställen användes IHK eftersom det var den vanligaste tillgängliga analysen.

Tabell 6 innehåller effektdata för 143 patienter. Median för tiden för behandling i veckor var 34 (intervall: 2 till 220). 24 % av deltagarna som fick någon mängd dostarlimab fick behandling >102 veckor (2 år).

Tabell 6: Effektnät i GARNET för patienter med endometrisk cancer med dMMR/MSI-H

Effektmått	Resultat (N=143) ^a
Objektiv svarefrekvens (ORR)	
ORR n (%) (95 % KI)	65 (45,5) (37,1; 54,0)
Fullständig svarefrekvens n (%)	23 (16,1)
Partiell svarefrekvens n (%)	42 (29,4)
Svarsduration (DOR)^b	
Medianvärde i månader	Ej uppnått
Patienter med svarsduration \geq 12 månader, n (%)	52 (80,0)
Patienter med svarsduration \geq 24 months, n (%)	29 (44,6)
Sjukdomskontrollfrekvens (DCR)	
DCR n (%) (95 % KI)	86 (60,1) (51,6; 68,2)

KI: Konfidensintervall

^a Effektdata med en medianuppföljning på 27,6 månader (data cut-off 2021-11-01).

^b För patienter med partiellt eller fullständigt svar.

^c Inkluderar patienter med fullständigt svar, partiellt svar och stabil sjukdom i minst 12 veckor.

Effekt och PD-L1-status

Klinisk aktivitet observerades genom IHK oavsett tumöruttryck av PD-L1 enligt metoden CPS (Combined Positive Score). Förhållandet mellan PD-L1-status och effekt analyserades post-hoc hos patienter med tillgängliga vävnadsprover (N = 81) i effektpopulationen från kohort A1 i GARNET-studien med den 1 mars 2020 som sista datum för datainsamling. Bland 23 patienter med PD-L1 CPS < 1 % var ORR 30,4 % (7/23, 95 % KI 13,2, 52,9) och bland 58 patienter med PD-L1 CPS \geq 1 % var ORR 55,2 % (32/58, 95 % KI 41,5, 68,3).

Äldre

Av de 108 patienterna som behandlades med dostarlimab i GARNET-studiens effektpopulation var 50,0 % äldre än 65 år.

I den äldre populationen observerades samma resultat, där ORR enligt BICR (95% KI) var 42,6 % (29,2 %, 56,8 %) för patienter \geq 65 år.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för dostarlimab för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av alla tillstånd som ingår i kategorin maligna neoplasmer, förutom hematopoetisk och lymfatisk vävnad (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för dostarlimab bedömdes i monoterapi och givet i kombination med karboplatin och paklitaxel.

Dostarlimab som monoterapi eller i kombination med karboplatin och paklitaxel karakteriserades genom populationsfarmakokinetiska analyser av 869 patienter med olika solida tumörer, däribland 546 patienter med endometrieccancer. Vid den rekommenderade terapeutiska dosen för monoterapi (500 mg administrerat intravenöst var 3:e vecka i 4 doser, följt av 1 000 mg var 6:e vecka) eller vid den rekommenderade terapeutiska dosen för kombination med karboplatin och paklitaxel (500 mg administrerat intravenöst var 3:e vecka i 4 doser, följt av 1 000 mg var 6:e vecka) uppvisar dostarlimab en ungefär tvåfaldig ackumulering (C_{min}), vilket överensstämmer med den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$). Exponeringen av dostarlimab som monoterapi och/eller i kombination med karboplatin och paklitaxel var ungefär densamma.

Absorption

Dostarlimab administreras intravenöst och absorptionsuppskattningar är därför inte tillämpliga.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen för dostarlimab vid steady state är cirka 5,8 l (CV % av 14,9 %).

Metabolism

Dostarlimab är en terapeutisk monoklonal IgG4-antikropp som förväntas katalyseras till små peptider och aminosyror genom lysosomer i vätskefasen eller receptormedierad endocytos. Nedbrytningsprodukterna elimineras genom renal utsöndring eller återförs till näringsämnespoolen utan biologiska effekter.

Eliminering

Genomsnittlig clearance är 0,007 l/h (CV %: 30,2 %) vid steady state. Halveringstiden vid steady state är 23,2 dagar (CV %: 20,8 %).

Clearance av dostarlimab beräknades vara 7,8 % lägre när dostarlimab gavs i kombination med karboplatin och paklitaxel. Exponeringen av dostarlimab påverkades inte kliniskt betydelsefullt.

Linjäritet/icke-linjäritet

Exponeringen (både maximal koncentration [C_{max}] och area under koncentration-tidkurvan, [AUC_{0-tau}] och [AUC_{0-inf}]) var ungefär dosproportionell.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Baserat på förhållandena mellan exponering och effekt respektive säkerhet, finns det inga kliniskt signifikanta skillnader i effekt och säkerhet när exponeringen för dostarlimab fördubblas. Fullständig receptorbindning, mätt som funktionell analys av både direkt PD-1-bindning och interleukin 2-produktion (IL-2), bibehölls över hela dosintervallet vid rekommenderad behandlingsregim.

Särskilda populationer

I en populationsfarmakokinetisk analys av patientdata observerades inga kliniskt betydelsefulla effekter för ålder (24 till 86 år), kön eller ras, etnicitet eller tumörtyp på clearance av dostarlimab.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion utvärderades baserat på uppskattad kreatininclearance [CL_{cr} ml/min] (normalt: $CL_{cr} \geq 90$ ml/min, n = 305; lindrigt: $CL_{cr} = 60-89$ ml/min, n = 397; måttligt: $CL_{cr} = 30-59$ ml/min, n = 164; svårt: $CL_{cr} = 15-29$ ml/min, n = 3 och ESRD: $CL_{cr} < 15$ ml/min, n = 1). Effekten av nedsatt njurfunktion på clearance av dostarlimab utvärderades med populationsfarmakokinetiska analyser hos

patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i clearance av dostarlimab påvisades mellan patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion och patienter med normal njurfunktion. Det finns begränsade data om patienter med svårt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion utvärderades enligt US National Cancer Institutes kriterier för leverdysfunktion med totalt bilirubin och ASAT (normalt: totalt bilirubin (TB) och ASAT \leq övre normalgränsen (ULN), n = 772; lindrigt: TB > ULN till 1,5 ULN eller ASAT > ULN, n = 92; och måttligt: TB > 1,5–3 ULN, alla ASAT, n = 5). Effekten av nedsatt leverfunktion på clearance av dostarlimab utvärderades med populationsfarmakokinetiska analyser hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion jämfört med patienter med normal leverfunktion. Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i clearance av dostarlimab påvisades mellan patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion och patienter med normal leverfunktion. Det finns begränsade data om patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och inga data om patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa, baserat på toxicitetsstudier med upprepad dosering i upp till 3 månader hos krabmakaker. Inga studier med dostarlimab har utförts för att bedöma risken för karcinogenicitet eller gentoxicitet. Inga reproduktions- och utvecklingstoxikologiska djurstudier har utförts med dostarlimab. Blockering av PD-L1-signalen har i murina dräktighetsmodeller visat sig störa toleransen för fostret och leda till ökad fosterförlust. Dessa resultat tyder på en potentiell risk för att administrering av dostarlimab under graviditet kan orsaka fosterskador, inklusive ökad förekomst av abort eller dödfödsel.

I toxikologiska studier på apor med upprepad dosering under 1 respektive 3 månader, observerades inga märkbara effekter på manliga och kvinnliga reproduktionsorgan. Det är dock möjligt att dessa resultat inte alls är representativa för potentiella kliniska risker, eftersom djur som ingick i dessa studier inte var könsmogna. Reproduktionstoxiciteten är därför fortfarande okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Trinatriumcitratdihydrat
Citronsyramonohydrat
L-argininhydroklorid
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år

Efter spädning

Om lösningen inte används omedelbart har kemisk och fysisk stabilitet under användning påvisats i 24 timmar vid 2–8 °C och i 6 timmar vid rumstemperatur (upp till 25 °C) från tiden för beredning/spädning till slutet av administreringen.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig 10 ml injektionsflaska av glas (borosilikat typ 1) med en grå propp av klorobutylelastomer laminerad med fluorpolymer, förseglad med ett snäpplock av aluminium. Injektionsflaskan innehåller 500 mg dostarlimab.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning/spädning

Parenterala läkemedel ska kontrolleras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. JEMPERLI är en svagt pärlemorskimrande färglös till gul lösning. Kassera injektionsflaskan om synliga partiklar observeras.

JEMPERLI är kompatibelt med infusionspåsar av polyvinylklorid (PVC) med eller utan dietylhexylftalat (DEHP), etenvinylacetat, polyeten (PE), polypropen (PP) och polyolefinblandning (PP + PE) samt sprutor tillverkade av PP.

För dosen 500 mg ska 10 ml JEMPERLI dras upp ur en injektionsflaska och överförs till en infusionspåse innehållande natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %) för injektion. Den utspädda lösningen ska ha en slutlig koncentration på mellan 2 mg/ml och 10 mg/ml. Det kan innebära att man måste dra upp en viss volym spädningsvätska ur infusionspåsen innan JEMPERLI tillsätts till infusionspåsen.

- Exempel: För att erhålla en koncentration på 2 mg/ml vid beredning av en 500 mg-dos i en infusionspåse innehållande 250 ml spädningsvätska måste 10 ml av spädningsvätskan dras upp ur 250 ml-påsen. Därefter dras 10 ml JEMPERLI upp ur injektionsflaskan och överförs till infusionspåsen.

För dosen 1 000 mg ska 10 ml JEMPERLI dras upp ur vardera två injektionsflaskor (dra totalt upp 20 ml) och överförs till en infusionspåse innehållande natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %) för injektion. Den utspädda lösningen ska ha en slutlig koncentration på mellan 2 mg/ml och 10 mg/ml. Det kan innebära att man måste dra upp en viss volym spädningsvätska ur infusionspåsen innan JEMPERLI tillsätts till infusionspåsen.

- Exempel: För att erhålla en koncentration på 2 mg/ml vid beredning av en 1 000 mg-dos i en infusionspåse innehållande 500 ml spädningsvätska måste 20 ml av spädningsvätskan dras upp ur 500 ml-påsen. Därefter dras 10 ml JEMPERLI upp ur var och en av de båda injektionsflaskorna, totalt 20 ml, och överförs till infusionspåsen.

Blanda den utspädda lösningen genom att vända påsen försiktigt. Skaka inte infusionspåsen med färdig lösning. Kassera eventuell lösning som är kvar i injektionsflaskan.

Förvaring

Förvaras i originalförpackningen fram till användning. Ljuskänsligt. Den beredda dosen kan förvaras antingen:

- Vid rumstemperatur upp till 25 °C i högst 6 timmar från tidpunkten för spädning till slutet av infusionen.
- I kylskåp vid 2–8 °C i högst 24 timmar från tidpunkten för spädning till slutet av infusionen. Låt den utspädda lösningen uppnå rumstemperatur före administrering, om den har förvarats i kylskåp.

Administrering

JEMPERLI ska administreras av sjukvårdspersonal som intravenös infusion med hjälp av en intravenös infusionspump under 30 minuter. Slangen ska vara av PVC, platinabelagd silikon eller PP; kopplingarna av PVC eller polykarbonat och nålarna av rostfritt stål. Ett inbyggt filter av polyetersulfon (PES) med porstorlek 0,2 eller 0,22 mikrometer måste användas vid administreringen av JEMPERLI.

JEMPERLI får inte administreras som intravenös tryck- eller bolusinjektion.

Andra läkemedel får inte administreras samtidigt via samma infusions slang.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1538/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 april 2021

Datum för den senaste förnyelsen: 15 februari 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska Innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan JEMPERLI (dostarlimab) lanseras i varje medlemsstat ska innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella läkemedelsmyndigheten om innehållet i och formatet för utbildningsprogrammet.

Utbildningsprogrammet syftar till att öka patienternas medvetenhet om tecken och symtom på eventuella immunrelaterade biverkningar i samband med behandling med dostarlimab.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska, i varje medlemsstat där JEMPERLI marknadsförs, säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva JEMPERLI erhåller följande utbildningsmaterial:

- Patientkort.

Patientkortet ska innehålla följande information:

- Beskrivning av de viktigaste tecknen och symtomen på immunrelaterade biverkningar.
- Vikten av att omedelbart meddela behandlande läkare/sjuksköterska om symtom uppstår eller förvärras och vikten av att inte försöka behandla sig själv.
- Vikten av att alltid bära med sig patientkortet och visa upp det vid alla besök hos annan sjukvårdspersonal än förskrivaren (t.ex. akutvårdspersonal).
- Innehåller kontaktuppgifter till förskrivaren av JEMPERLI och ett varningsmeddelande till hälso- och sjukvårdspersonal vid alla tillfällen, inklusive nödsituationer, om att patienten använder JEMPERLI.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): för att ytterligare bekräfta effekten av dostarlimab i kombination med karboplatin och paklitaxel för behandlingen av vuxna patienter med primär avancerad eller recidiverande endometrie-cancer med dMMR (deficient mismatch repair)/hög mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) och för vilka systemisk behandling är lämplig ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna in resultaten av den slutliga OS-analysen i RUBY del 1 – Slutlig studierapport ska skickas in:	30 juni 2029

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

JEMPERLI 500 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
dostarlimab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med 10 ml sterilt koncentrat, innehåller 500 mg dostarlimab.
Varje ml sterilt koncentrat, innehåller 50 mg dostarlimab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: trinitiumcitratdihydrat, citronsyramonohydrat, L-argininhydroklorid, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.
Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska innehåller 10 ml (500 mg)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Information om det beredda läkemedlets hållbarhet finns i bipacksedeln.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Dublin 24
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1538/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STECKKOD

Tvådimensionell streckkod innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA**

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

JEMPERLI 500 mg sterilt koncentrat
dostarlimab
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

10 ml (500 mg)

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

JEMPERLI 500 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning dostarlimab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Läkaren kommer att ge dig ett patientkort. Ha alltid detta kort med dig under behandlingen med JEMPERLI.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad JEMPERLI är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får JEMPERLI
3. Hur du får JEMPERLI
4. Eventuella biverkningar
5. Hur JEMPERLI ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad JEMPERLI är och vad det används för

JEMPERLI innehåller den aktiva substansen dostarlimab, som är en *monoklonal antikropp*, dvs. en typ av protein som är utformat för att känna igen och binda till en specifik målsubstans i kroppen.

JEMPERLI verkar genom att hjälpa immunsystemet att bekämpa cancer.

JEMPERLI används hos vuxna för att behandla en typ av cancer som kallas *livmoderkroppscancer* (cancer i livmoderslemhinnan). Det ges när cancer har spridit sig eller inte kan opereras och har fortsatt växa under eller efter tidigare behandling.

JEMPERLI kan ges i kombination med andra cancerläkemedel. Det är viktigt att du också läser bipacksedlarna för andra cancerläkemedel som du får. Tala med läkare om du har frågor om dessa läkemedel.

2. Vad du behöver veta innan du får JEMPERLI

Du ska inte få JEMPERLI:

- om du är allergisk mot dostarlimab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får JEMPERLI om du har:

- problem med immunförsvaret
- lung- eller andningsproblem
- lever- eller njurproblem
- allvarliga hudutslag

- andra medicinska problem.

Symtom som du behöver vara uppmärksam på

JEMPERLI kan ge allvarliga biverkningar som ibland kan bli livshotande och leda till dödsfall. Dessa biverkningar kan uppträda när som helst under behandlingen och även efter att behandlingen har avslutats. Du kan få fler än en biverkning samtidigt.

Du behöver vara medveten om eventuella symtom så att läkaren kan ge dig behandling för biverkningar vid behov.

➔ **Läs informationen** under ”Symtom på allvarliga biverkningar” i avsnitt 4. Tala med läkare eller sjuksköterska om du har några frågor eller funderingar.

Barn och ungdomar

JEMPERLI ska inte användas till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och JEMPERLI

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Vissa läkemedel kan påverka effekten av JEMPERLI:

- läkemedel som försvagar immunsystemet, till exempel *kortikosteroider* som prednison.

➔ **Tala om för din läkare** om du tar något sådant läkemedel.

När du behandlas/behandlats med JEMPERLI kan dock läkaren ge dig kortikosteroider för att minska eventuella biverkningar.

Graviditet

- **Du får inte ges JEMPERLI om du är gravid**, såvida inte din läkare uttryckligen rekommenderar det.
- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får detta läkemedel.
- JEMPERLI kan orsaka fosterskada eller fosterdöd.
- Om du är kvinna i fertil ålder måste du använda en effektiv **preventivmetod** medan du behandlas med JEMPERLI och i minst 4 månader efter din sista dos.

Amning

- Om du ammar, **rådfråga** din läkare innan du får detta läkemedel.
- **Du får inte amma** under behandlingen och i minst 4 månader efter din sista dos av JEMPERLI.
- Det är okänt om det aktiva innehållsämnet i JEMPERLI passerar över i bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

JEMPERLI påverkar sannolikt inte förmågan att köra bil och använda maskiner. Men om du får biverkningar som påverkar koncentrations- och reaktionsförmågan bör du vara försiktig när du kör bil eller använder maskiner.

JEMPERLI innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”. Innan du får JEMPERLI blandas det dock med en lösning som kan innehålla natrium. Tala med din läkare om du står på saltfattig kost.

3. Hur du får JEMPERLI

Du kommer att få JEMPERLI på ett sjukhus eller en mottagning under överinseende av en läkare med erfarenhet av att behandla cancer.

När JEMPERLI ges som enda läkemedel är den rekommenderade dosen av JEMPERLI 500 mg var 3:e vecka i 4 doser följt av 1 000 mg var 6:e vecka för alla efterföljande doser.

När JEMPERLI ges i kombination med karboplatin och paklitaxel är den rekommenderade dosen av JEMPERLI 500 mg var 3:e vecka i 6 doser följt av 1 000 mg var 6:e vecka för alla efterföljande doser.

Läkaren ger dig JEMPERLI som dropp i en ven (*intravenös infusion*) under cirka 30 minuter.

Läkaren avgör hur många behandlingar du behöver.

Om du missar ett besök då du skulle ha fått JEMPERLI

➔ **Kontakta läkare eller sjukhus omedelbart** för att boka in ett nytt besök.

Det är mycket viktigt att du inte missar en dos av detta läkemedel.

Om du slutar att få JEMPERLI

Om du avbryter behandlingen kan effekten av läkemedlet upphöra. Avbryt inte behandlingen med JEMPERLI om du inte har diskuterat det med din läkare.

Patientkort

Viktig informationen i denna bipacksedel finns på det patientkort som du har fått av din läkare. Det är viktigt att du sparar patientkortet och visar det för din partner eller vårdgivare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga, och du måste veta vilka symtom du ska vara uppmärksam på.

Symtom på allvarliga biverkningar

JEMPERLI kan orsaka allvarliga biverkningar. Om du får symtom **måste du tala om det för läkaren eller sjuksköterskan så snart som möjligt**. Din läkare kan ge dig andra läkemedel för att förhindra allvarligare komplikationer och minska dina symtom. Läkaren kan besluta att du ska hoppa över en dos av JEMPERLI eller avbryta behandlingen helt.

Tillstånd	Möjliga symtom
Inflammation i lungorna (<i>pneumonit</i>)	<ul style="list-style-type: none">• andfåddhet• bröstsmärta• ny eller förvärrad hosta
Inflammation i tarmarna (<i>kolit, enterit, gastrointestinal vaskulit</i>)	<ul style="list-style-type: none">• diarré eller tätare tarmtömningar än normalt• svart, tjäraktig, klibbig avföring; blod eller slem i avföringen• svår magsmärta eller ömhet• illamående, kräkningar
Inflammation i matstrupen och magsäcken (<i>esofagit, gastrit</i>)	<ul style="list-style-type: none">• sväljsvårigheter• minskad aptit• halsbränna• smärtor i bröstet eller övre delen av magen

Tillstånd	Möjliga symtom
Inflammation i levern (<i>hepatit</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • illamående, kräkningar • illamående, kräkningar • minskad/ingen aptit • smärta på höger sida av buken (magen) • gulfärgning av hud eller ögonvitor • mörk urin • större benägenhet att få blödningar eller blåmärken än normalt
Inflammation i hormonkörtlar (<i>särskilt sköldkörteln, hypofysen, binjurarna och bukspottkörteln</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • hjärtklappning • viktninskning eller viktökning • ökad svettning • håravfall • frusenhet • förstoppning • magsmärta • djupare röst • muskelvärk • yrsel eller svimning • huvudvärk som inte försvinner eller ovanlig huvudvärk
Typ 1-diabetes, inklusive diabetisk ketoacidosis (syra i blodet som bildas vid diabetes)	<ul style="list-style-type: none"> • starkare hunger- eller törstkänslor än normalt • behöver kissa oftare, även nattetid • viktninskning • illamående, kräkningar • magsmärtor • trötthet • ovanlig sömnlighet • svårighet att tänka klart • sötaktig eller fruktdoftande andedräkt • djup eller snabb andning
Inflammation i njurarna (<i>nefrit</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • förändrad mängd och färg på urinen • svullna fotleder • minskad/ingen aptit • blod i urinen
Inflammation i huden	<ul style="list-style-type: none"> • hudutslag, klåda, torr hud, fjällande hud eller hudsår • sår i munnen, näsan, halsen eller kring könsorganen
Inflammation i hjärtmuskeln (<i>myokardit</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • andningssvårigheter • yrsel eller svimning • feber • bröstsmärtor eller tryck över bröstet • influensaliknande symtom
Inflammation i hjärnan och nervsystemet (<i>myastenisyndrom/myasthenia gravis, Guillain-Barrés syndrom, encefalit</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • nackstelhet • huvudvärk • feber, frossa • kräkningar • ljuskänslighet (ögon) • svaga ögonmuskler, hängande ögonlock • torra ögon och dimsyn • sväljsvårigheter, muntorrhet • försämrad talförmåga • förvirring och sömnlighet • yrsel • stickningar och domningar i händer och fötter

Tillstånd	Möjliga symtom
	<ul style="list-style-type: none"> • muskelvärk • gångsvårigheter och svårighet att lyfta föremål • onormala hjärtslag/puls eller onormalt blodtryck
Inflammation i ryggmärgen (<i>myelit</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • smärta • domningar • stickningar eller svaghet i armar eller ben • problem med blåsa eller tarm, såsom behov att kissa oftare, urininkontinens, svårighet att kissa samt förstoppning
Inflammation i ögonen	<ul style="list-style-type: none"> • synförändringar
Inflammation i andra organ	<ul style="list-style-type: none"> • svår eller ihållande muskel- eller ledvärk • svår muskelsvaghet • svullna eller kalla händer eller fötter • trötthet

Infusionsrelaterade reaktioner

Vissa personer kan få allergiliknande reaktioner när de får en infusion. Dessa uppstår vanligen inom några minuter eller timmar, men kan utvecklas upp till 24 timmar efter behandlingen.

Symtomen kan vara:

- andfåddhet eller väsande andning
- klåda eller utslag
- rodnad
- yrsel
- frossa eller skakningar
- feber
- blodtrycksfall (svimningskänsla).

Avstötning av transplanterade organ och andra komplikationer, inklusive transplantat-mot-värdsjukdom (Graft vs Host Disease, GvHD), hos personer som har fått en benmärgstransplantation (stamceller) med donatorstamceller (allogena). Dessa komplikationer kan vara allvarliga och leda till dödsfall. Dessa komplikationer kan uppstå om du genomgår transplantation antingen före eller efter behandling med JEMPERLI. Din läkare kommer att övervaka dig med avseende på dessa komplikationer.

➔ **Uppsök omedelbart läkare** om du tror att du har fått en reaktion.

Följande biverkningar har rapporterats vid behandling med enbart JEMPERLI.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos **fler än 1 av 10** personer)

- minskat antal röda blodkroppar (*anemi*)
- minskad sköldkörtelaktivitet
- diarré, illamående, kräkningar
- hudrodnad eller utslag, blåsor på hud eller slemhinnor, klåda
- ledvärk
- hög temperatur, feber
- förhöjda nivåer av leverenzymerna i blodet.

➔ **Se tabellen** ovan för symtom på möjliga allvarliga biverkningar.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos **upp till 1 av 10** personer)

- överaktiv sköldkörtel
- minskad utsöndring av hormoner från binjurarna (*binjurebarksinsufficiens*)
- lunginflammation
- inflammation i slemhinnan i tjocktarmen (*kolon*)

- inflammation i bukspottkörteln
 - inflammation i magsäcken
 - inflammation i levern
 - muskelvärk
 - frossa
 - infusionsreaktion
 - överkänslighetsreaktion mot infusionen.
- ➔ Se **tabellen** ovan för symtom på möjliga allvarliga biverkningar.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos **upp till 1 av 100** personer)

- inflammation i hjärnan
 - nedbrytning av röda blodkroppar (*autoimmun hemolytisk anemi*)
 - inflammation i hypofysen, belägen på undersidan av hjärnan
 - inflammation i sköldkörteln
 - typ 1-diabetes eller diabeteskomplikationer (*diabetisk ketoacidosis*)
 - inflammation i matstrupen
 - ett tillstånd med muskelsvaghet och snabbt uttröttade muskler (*myasthenia gravis*)
 - inflammation i lederna
 - inflammation i musklerna
 - inflammation i ögat – i regnbågshinnan (den färgade delen av ögat) och i ciliarkroppen (området runt regnbågshinnan)
 - inflammation i njurarna.
- ➔ Se **tabellen** ovan för symtom på möjliga allvarliga biverkningar.

Följande biverkningar har rapporterats vid behandling med JEMPERLI i kombination med karboplatin och paklitaxel.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos **fler än 1 av 10** personer)

- minskad sköldkörtelaktivitet
 - hudutslag
 - torr hud
 - hög temperatur, feber
 - förhöjda nivåer av leverenzymmer i blodet.
- ➔ Se **tabellen** ovan för symtom på möjliga allvarliga biverkningar.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos **upp till 1 av 10** personer)

- överaktiv sköldkörtel
 - minskad utsöndring av hormoner från binjurarna (*binjurebarksinsufficiens*)
 - lunginflammation
 - inflammation i slemhinnan i tjocktarmen (*kolon*).
- ➔ Se **tabellen** ovan för symtom på möjliga allvarliga biverkningar.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos **upp till 1 av 100** personer)

- inflammation i sköldkörteln
 - typ 1-diabetes
 - ett tillstånd med muskelsvaghet och snabbt uttröttade muskler (*myastenisyndrom*)
 - inflammation i hjärtmuskeln
 - inflammation i bukspottkörteln
 - inflammation i magsäcken
 - inflammation i blodkärlen i matstrupen, magsäcken eller tarmen
 - inflammation i ögat
 - inflammation i lederna
 - inflammation i musklerna
 - inflammation i hela kroppen.
- ➔ Se **tabellen** ovan för symtom på möjliga allvarliga biverkningar.

➔ **Tala så snart som möjligt om för läkare eller sjuksköterska** om du får något av dessa symtom.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur JEMPERLI ska förvaras

JEMPERLI kommer att ges till dig på ett sjukhus eller en mottagning och vårdpersonalen kommer att ansvara för förvaringen av läkemedlet.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten på kartongen och injektionsflaskan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2–8 °C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Om den beredda infusionslösningen inte används omedelbart, kan den förvaras i upp till 24 timmar vid 2–8 °C eller upp till 6 timmar vid rumstemperatur (upp till 25 °C) från tiden för beredning/spädning till slutet av administreringen.

Använd inte läkemedlet om det innehåller synliga partiklar.

Förvara inte oanvänt läkemedel för återanvändning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är dostarlimab.
- En injektionsflaska med 10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat), innehåller 500 mg dostarlimab.
- Varje ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 50 mg dostarlimab.
- Övriga innehållsämnen är trinatriumcitratdihydrat, citronsyramonohydrat, L-argininhydroklorid, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

JEMPERLI är en klar till svagt pärlemorskimrande färglös till gul lösning, väsentligen fri från synliga partiklar.

Läkemedlet tillhandahålls i kartonger som innehåller en injektionsflaska av glas.

Innehavare av godkännande för försäljning

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus

Dublin 24
Irland

Tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited Tel.: + 36
80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Irland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Beredning/spädning, förvaring och administrering av denna infusionsvätska, lösning:

- Parenterala läkemedel ska kontrolleras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. JEMPERLI är en svagt pärlemorskimrande färglös till gul lösning. Kassera injektionsflaskan om synliga partiklar observeras.
- JEMPERLI är kompatibelt med infusionspåsar av polyvinylklorid (PVC) med eller utan dietylhexylftalat (DEHP), etenvinylacetat, polyeten (PE), polypropen (PP) och polyolefinblandning (PP + PE) samt sprutor tillverkade av PP.
- För dosen 500 mg ska 10 ml JEMPERLI dras upp ur en injektionsflaska och överförs till en infusionspåse innehållande natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %) för injektion. Den utspädda lösningen ska ha en slutlig koncentration på mellan 2 mg/ml och 10 mg/ml. Det kan innebära att man måste dra upp en viss volym spädningsvätska ur infusionspåsen innan JEMPERLI tillsätts till infusionspåsen.
 - Exempel: För att erhålla en koncentration på 2 mg/ml vid beredning av en 500 mg-dos i en infusionspåse innehållande 250 ml spädningsvätska måste 10 ml av spädningsvätskan

dras upp ur 250 ml-påsen. Därefter dras 10 ml JEMPERLI upp ur injektionsflaskan och överförs till infusionspåsen.

- För dosen 1 000 mg ska 10 ml JEMPERLI dras upp ur vardera två injektionsflaskor (dra totalt upp 20 ml) och överförs till en infusionspåse innehållande natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %) för injektion. Den utspädda lösningen ska ha en slutlig koncentration på mellan 2 mg/ml och 10 mg/ml. Det kan innebära att man måste dra upp en viss volym spädningsvätska ur infusionspåsen innan JEMPERLI tillsätts till infusionspåsen.
 - Exempel: För att erhålla en koncentration på 2 mg/ml vid beredning av en 1 000 mg-dos i en infusionspåse innehållande 500 ml spädningsvätska måste 20 ml av spädningsvätskan dras upp ur 500 ml-påsen. Därefter dras 10 ml JEMPERLI upp ur var och en av de båda injektionsflaskorna, totalt 20 ml, och överförs till infusionspåsen.
- Blanda den utspädda lösningen genom att vända påsen försiktigt. Skaka inte infusionspåsen med färdig lösning. Kassera eventuell lösning som är kvar i injektionsflaskan.
- Förvaras i originalförpackningen fram till användning. Ljuskänsligt. Den beredda dosen kan förvaras antingen:
 - Vid rumstemperatur upp till 25 °C i högst 6 timmar från tidpunkten för spädning till slutet av infusionen.
 - I kylskåp vid 2–8 °C i högst 24 timmar från tidpunkten för spädning till slutet av infusionen. Låt den utspädda lösningen uppnå rumstemperatur före administrering, om den har förvarats i kylskåp.
- JEMPERLI ska administreras av sjukvårdspersonal som intravenös infusion med hjälp av en intravenös infusionspump under 30 minuter.
- Slangen ska vara av PVC, platinabelagd silikon eller PP; kopplingarna av PVC eller polykarbonat och nålarna av rostfritt stål.
- Ett inbyggt filter av polyetersulfon (PES) med porstorlek 0,2 eller 0,22 mikrometer måste användas vid administreringen av JEMPERLI.
- JEMPERLI får inte administreras som intravenös tryck- eller bolusinjektion.
- Andra läkemedel får inte administreras samtidigt via samma infusionsslang.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

BILAGA IV

EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEGÄRAN OM ETT ÅRS MARKNADSFÖRINGSSKYDD

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **ett års marknadsföringsskydd**

CHMP granskade de uppgifter som lämnats av innehavaren av godkännande för försäljning, med beaktande av bestämmelserna i artikel 14.11 i förordning (EG) nr 726/2004, och anser att den nya terapeutiska indikationen ger betydande kliniska fördelar jämfört med befintliga, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.