

PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

JEMPERLI 500 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje dostarlimabum 500 mg.

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje dostarlimabum 50 mg.

Dostarlimab je humanizovaná monoklonální protilátka (mAb) IgG4 (imunoglobulin G4) proti proteinu programované buněčné smrti (PD-1) vyráběná technologií rekombinantní DNA v ovariálních buňkách křeččíka čínského (CHO).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý až mírně opalizující bezbarvý až žlutý roztok v podstatě bez viditelných částic.

Koncentrát pro infuzní roztok má pH přibližně 6,0 a osmolalitu přibližně 300 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek JEMPERLI je indikován v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem k léčbě dospělých pacientek s primárním pokročilým nebo rekurentním karcinomem endometria s deficitní opravou chybného párování bází (dMMR, mismatch repair deficient) či vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H, microsatellite instability high), které jsou indikovány k systémové léčbě.

Přípravek JEMPERLI je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientek s rekurentním nebo pokročilým karcinomem endometria s dMMR/MSI-H, u něhož došlo k progresi v průběhu nebo po předchozí léčbě režimem obsahujícím platinu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit a musí na ni dohlížet lékař specialista se zkušenostmi v onkologické léčbě.

Typ nádoru s dMMR/MSI-H musí být stanoven pomocí validované testovací metody, jako je IHC, PCR nebo NGS* (informace o testech použitých ve studiích viz bod 5.1).

*IHC = imunohistochemie; PCR = polymerázová řetězová reakce; NGS = sekvenování nové generace.

Dávkování

JEMPERLI v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem

V případě podávání přípravku JEMPERLI v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem se řiďte kompletními informacemi o předepisování jednotlivých přípravků v kombinaci (viz také bod 5.1).

Doporučená dávka je 500 mg dostarlimabu každé 3 týdny v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem, které se podávají také každé 3 týdny po dobu 6 cyklů, následně 1000 mg dostarlimabu v monoterapii každých 6 týdnů ve všech následujících cyklech.

Dávkovací režim v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je uveden v tabulce 1.

Tabulka 1 Dávkovací režim přípravku JEMPERLI v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem

	500 mg jednou za 3 týdny v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem ^a (1 cyklus = 3 týdny)						1 000 mg jednou za 6 týdnů v monoterapii až do progrese onemocnění nebo nepříjemné toxicity (1 cyklus = 6 týdnů)			
Cyklus	Cyklus 1	Cyklus 2	Cyklus 3	Cyklus 4	Cyklus 5	Cyklus 6	Cyklus 7	Cyklus 8	Cyklus 9	Pokračujte v dávkování jednou za 6 týdnů
Týden	1	4	7	10	13	16	19	25	31	

3 týdny mezi 6. a 7. cyklem

^a Dostarlimab podávejte před karboplatinou a paklitaxelem v tentýž den.

Podávání dostarlimabu má pokračovat podle doporučeného rozvrhu až do progrese onemocnění nebo nepříjemné toxicity, nebo po dobu až 3 let (viz bod 5.1).

JEMPERLI v monoterapii

Doporučená dávka v monoterapii je 500 mg dostarlimabu každé 3 týdny v prvních 4 cyklech, následovaná dávkou 1 000 mg každých 6 týdnů ve všech následujících cyklech.

Dávkovací režim v monoterapii je uveden v tabulce 2.

Tabulka 2 Dávkovací režim přípravku JEMPERLI v monoterapii

	500 mg jednou za 3 týdny (1 cyklus = 3 týdny)				1 000 mg jednou za 6 týdnů až do progrese onemocnění nebo nepříjemné toxicity (1 cyklus = 6 týdnů)			
Cyklus	Cyklus 1	Cyklus 2	Cyklus 3	Cyklus 4	Cyklus 5	Cyklus 6	Cyklus 7	Pokračujte v dávkování jednou za 6 týdnů
Týden	1	4	7	10	13	19	25	

3 týdny mezi 4. a 5. cyklem

Podávání dostarlimabu má pokračovat podle doporučeného rozvrhu až do progrese onemocnění nebo nepříjemné toxicity (viz bod 5.1).

Úprava dávkování

Snížení dávky se nedoporučuje. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být nutné podání dávky odložit nebo léčbu vysadit. Doporučené úpravy dávkování v případě výskytu nežádoucích účinků jsou uvedeny v tabulce 3.

Podrobné pokyny pro postup v případě výskytu imunitně podmíněných nežádoucích účinků a reakcí souvisejících s infuzí jsou uvedeny v bodě 4.4.

Tabulka 3 Doporučené úpravy dávkování přípravku JEMPERLI		
Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Stupeň závažnosti^a	Úprava dávkování
Kolitida	2 nebo 3	Podávání přípravku přerušte. V podávání přípravku pokračujte až po snížení toxicity na stupeň 0 nebo 1.
	4	Trvalé vysazení přípravku.
Hepatitida	Stupeň 2 s AST ^b nebo ALT ^c > 3 a až 5 × ULN ^d nebo celkový bilirubin > 1,5 a až 3 × ULN	Podávání přípravku přerušte. V podávání přípravku pokračujte až po snížení toxicity na stupeň 0 nebo 1.
	Stupeň ≥ 3 s AST nebo ALT > 5 × ULN nebo celkový bilirubin > 3 × ULN	Trvalé vysazení přípravku (výjimka viz níže) ^e .
Diabetes mellitus 1. typu (T1DM)	3 nebo 4 (hyperglykémie)	Podávání přípravku přerušte. Podávání přípravku obnovte u pacientek klinicky a metabolicky stabilních, které jsou dostatečně pod kontrolou.
Hypofyzitida nebo adrenální insuficience	2, 3 nebo 4	Podávání přípravku přerušte. V podávání přípravku pokračujte až po snížení toxicity na stupeň 0 nebo 1. Pokud při adekvátní hormonální léčbě dochází k recidivě nebo zhoršení, ukončete podávání přípravku.
Hypotyreóza nebo hypertyreóza	3 nebo 4	Podávání přípravku přerušte. V podávání přípravku pokračujte až po snížení toxicity na stupeň 0 nebo 1.
Pneumonitida	2	Podávání přípravku přerušte. V podávání přípravku pokračujte až po snížení toxicity na stupeň 0 nebo 1. Pokud se stupeň 2 opakuje, podávání přípravku trvale ukončete.
	3 nebo 4	Trvalé vysazení přípravku.
Nefritida	2	Podávání přípravku přerušte. V podávání přípravku pokračujte až po snížení toxicity na stupeň 0 nebo 1.
	3 nebo 4	Trvalé vysazení přípravku.

Tabulka 3 Doporučené úpravy dávkování přípravku JEMPERLI		
Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Stupeň závažnosti^a	Úprava dávkování
Exfoliativní kožní onemocnění (např. Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, DRESS syndrom)	Podezření	Podávání přípravku přerušte bez ohledu na stupeň závažnosti. V podávání přípravku pokračujte, pokud nedojde k potvrzení a pokud dojde ke snížení toxicity na stupeň 0 nebo 1.
	Potvrzeno	Trvalé vysazení přípravku.
Myokarditida	2, 3 nebo 4	Trvalé vysazení přípravku.
Závažné neurologické toxicity (myastenický syndrom/ myasthenia gravis, Guillainův-Barrého syndrom, encefalitida, transversální myelitida)	2, 3 nebo 4	Trvalé vysazení přípravku.
Další imunitně podmíněné nežádoucí účinky (mimo jiné myositida, sarkoidóza, autoimunitní hemolytická anémie, pankreatitida, iridocyklitida, uveitida, diabetická ketoacidóza, artralgie, odmítnutí transplantovaného orgánu, reakce štěpu proti hostiteli)	3	Podávání přípravku přerušte. V podávání přípravku pokračujte až po snížení toxicity na stupeň 0 nebo 1.
	4	Trvalé vysazení přípravku.
Opakovaný výskyt imunitně podmíněných nežádoucích účinků po zlepšení na ≤ stupeň 1 (kromě pneumonitidy, viz výše)	3 nebo 4	Trvalé vysazení přípravku.
Další nežádoucí účinky	Stupeň závažnosti^a	Úprava dávkování
Reakce související s infuzí	2	Podávání přípravku přerušte. Pokud reakce odezní do 1 hodiny po přerušení infuze, lze v infuzi pokračovat při 50 % původní rychlosti, nebo lze infuzi zahájit znovu po nasazení premedikace a odeznění symptomů. Pokud se stupeň 2 opakovaně vyskytne i po nasazení vhodné premedikace, podávání přípravku trvale ukončete.

Tabulka 3 Doporučené úpravy dávkování přípravku JEMPERLI		
Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Stupeň závažnosti^a	Úprava dávkování
	3 nebo 4	Trvalé vysazení přípravku.

^a Toxicita hodnocená podle obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky dle amerického National Cancer Institute (CTCAE) verze 5.0

^b AST = aspartátaminotransferáza

^c ALT = alaninaminotransferáza

^d ULN = horní hranice normálu

^e U pacientek s jaterními metastázami, které zahajují léčbu se zvýšenou hladinou AST nebo ALT odpovídající stupni 2, je nutné léčbu přerušit v případě, že hladina AST nebo ALT vzroste oproti výchozí hodnotě o $\geq 50\%$ a tento nárůst přetrvává alespoň 1 týden.

Karta pacienta

Všichni lékaři předepisující přípravek JEMPERLI musí pacientky informovat o kartě pacienta s vysvětlením, co má pacientka dělat, pokud se u ní objeví jakýkoli příznak imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Lékař musí kartu pacienta poskytnout každé pacientce.

Zvláštní skupiny pacientek

Starší pacientky

U pacientek ve věku 65 let a starších se nedoporučuje provádět žádnou úpravu dávkování.

O použití dostarlimabu u pacientek ve věku 75 let nebo starších jsou k dispozici pouze omezené údaje (viz bod 5.1).

Porucha funkce ledvin

U pacientek s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin se úprava dávkování nedoporučuje. V případě pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin nebo pacientek s konečným stádiem onemocnění ledvin podstupujících dialýzu jsou k dispozici jen omezené údaje (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientek s lehkou poruchou funkce jater se úprava dávkování nedoporučuje. U pacientek se středně těžkou poruchou funkce jater jsou k dispozici pouze omezené údaje a u pacientek s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku JEMPERLI u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek JEMPERLI je určen pouze k intravenózní infuzi. Přípravek JEMPERLI musí být aplikován intravenózní infuzí podávanou intravenózní infuzní pumpou po dobu 30 minut.

Přípravek JEMPERLI se nesmí podávat jako intravenózní injekce technikou push ani ve formě bolusu.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky

U pacientek léčených protilátkami blokujícími cestu proteinu 1 programované buněčné smrti / ligandu 1 programované buněčné smrti (PD-1/PD-L1) včetně dostarlimabu se mohou vyskytnout imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které mohou být závažné nebo fatální. Ačkoli se imunitně podmíněné nežádoucí účinky obvykle vyskytují v průběhu léčby protilátkami blokujícími PD-1/PD-L1, jejich příznaky se mohou objevit také po ukončení léčby. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky mohou postihnout jakýkoli orgán nebo tkáň a mohou postihnout více než jeden systém v organismu současně. Seznam důležitých imunitně podmíněných nežádoucích účinků uvedený v této části nezahrnuje všechny možné závažné a fatální imunitně podmíněné účinky.

Pro zajištění bezpečného používání protilátek blokujících PD-1/PD-L1 je nutné imunitně podmíněné nežádoucí účinky včas identifikovat a dostat je pod kontrolu. Pacientky mají být sledovány na výskyt příznaků a známek imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Na začátku léčby a následně pravidelně v jejím průběhu je nutné provádět hematologické a klinické biochemické testy včetně jaterních testů, funkčního vyšetření ledvin a vyšetření funkce štítné žlázy. Při podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky je nutné zajistit jejich adekvátní posouzení včetně konzultace u specialisty.

Podle závažnosti nežádoucího účinku je nutné léčbu dostarlimabem přerušit nebo trvale ukončit a zahájit podávání kortikosteroidů (1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu) nebo jinou vhodnou léčbu (viz níže a bod 4.2). Po zlepšení na stupeň ≤ 1 je nutné zahájit snižování dávky kortikosteroidů, jejichž podávání má pokračovat ještě po dobu 1 měsíce nebo déle. Omezené údaje z klinických studií od pacientek, u nichž imunitně podmíněné nežádoucí účinky nebylo možné dostat pod kontrolu podáváním kortikosteroidů, ukazují, že lze zvážit podání jiných systémových imunosupresiv. Dle uvážení by měla být zahájena hormonální substituční léčba endokrinopatií.

Léčba dostarlimabem musí být trvale ukončena při opakovaném výskytu jakýchkoli imunitně podmíněných nežádoucích účinků stupně 3 a při výskytu toxicity stupně 4 vyvolané imunitně podmíněnými nežádoucími účinky s výjimkou endokrinopatií, které jsou pod kontrolou substitučními hormony, nebo případů, pro něž je v tabulce 3 uvedeno jinak.

Imunitně podmíněná pneumonitida

U pacientek léčených dostarlimabem byl hlášen výskyt pneumonitidy (viz bod 4.8). Pacientky mají být sledovány na výskyt známek a příznaků pneumonitidy. Podezření na pneumonitidu musí být potvrzeno radiografickou zobrazovací metodou a je nutno vyloučit další možné příčiny. Pacientky mají být léčeny dostarlimabem v upraveném dávkování a kortikosteroidy (viz bod 4.2).

Imunitně podmíněná kolitida

Dostarlimab může vyvolat imunitně podmíněnou kolitidu (viz bod 4.8). Pacientky mají být sledovány na výskyt známek a příznaků kolitidy a léčeny upravenou dávkou dostarlimabu, podáváním protiprůjmových přípravků a kortikosteroidů (viz bod 4.2).

Imunitně podmíněná hepatitida

Dostarlimab může vyvolat imunitně podmíněnou hepatitidu (viz bod 4.8). U pacientek se mají pravidelně sledovat změny jaterních funkcí, jak je indikováno na základě klinického vyhodnocení, a mají být léčeny upravenou dávkou dostarlimabu a kortikosteroidy (viz bod 4.2).

Imunitně podmíněné endokrinopatie

U pacientek léčených dostarlimabem byl hlášen výskyt imunitně podmíněných endokrinopatií včetně hypotyreózy, hypertyreózy, tyreoiditidy, hypofyzitidy, diabetu mellitu 1. typu, diabetické ketoacidózy a adrenální insuficience (viz bod 4.8).

Hypotyreóza a hypertyreóza

U pacientek léčených dostarlimabem byl hlášen výskyt imunitně podmíněné hypotyreózy a hypertyreózy (včetně tyreoiditidy), přičemž po hypertyreóze se může vyskytnout hypotyreóza.

U pacientek je nutno před zahájením léčby a následně pravidelně v jejím průběhu a v souladu s indikací na základě klinického hodnocení pravidelně sledovat výskyt abnormálních výsledků testů funkce štítné žlázy. Imunitně podmíněnou hypotyreózu a hypertyreózu (včetně tyreoiditidy) je nutno léčit podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Adrenální insuficience

U pacientek léčených dostarlimabem se vyskytla imunitně podmíněná adrenální insuficience.

U pacientek se má sledovat výskyt klinických známek a příznaků adrenální insuficience. V případech symptomatické adrenální insuficience mají být pacientky léčeny podle doporučení v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná nefritida

Dostarlimab může vyvolat imunitně podmíněnou nefritidu (viz bod 4.8). U pacientek se mají pravidelně sledovat změny renálních funkcí a jejich příznaky je nutno řešit úpravou dávkování dostarlimabu a podáváním kortikosteroidů (viz bod 4.2).

Imunitně podmíněná vyrážka

U pacientek léčených dostarlimabem byl hlášen výskyt imunitně podmíněné vyrážky včetně pemfigoidu (viz bod 4.8). U pacientek se má sledovat výskyt známek a příznaků vyrážky. Exfoliativní kožní onemocnění je nutno léčit podle doporučení uvedených v bodě 4.2. U pacientek léčených inhibitory PD-1 byly hlášeny případy Stevensova-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy.

Při zvažování použití dostarlimabu u pacientek, u nichž se při předchozí léčbě jinými imunostimulačními látkami podávanými v rámci onkologické léčby vyskytly závažné nebo život ohrožující kožní nežádoucí účinky, je nutná opatrnost.

Imunitně podmíněná artralgie

U pacientek léčených dostarlimabem byl hlášen výskyt imunitně podmíněné artralgie (viz bod 4.8).

U pacientek se má sledovat výskyt známek a příznaků artralgie. Podezření na imunitně podmíněnou artralgiu je nutno potvrdit a vyloučit další možné příčiny. Pacientky mají být léčeny dostarlimabem v upraveném dávkování a kortikosteroidy (viz bod 4.2).

Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Vzhledem k mechanismu účinku dostarlimabu se mohou v průběhu léčby vyskytnout i další imunitně podmíněné nežádoucí účinky včetně potenciálně závažných příhod (např. myositida, myokarditida, encefalitida, demyelinizační neuropatie (včetně Guillainova-Barrého syndromu), sarkoidóza).

Klinicky významné imunitně podmíněné nežádoucí účinky hlášené u méně než 1 % pacientek léčených monoterapií dostarlimabem v klinických studiích zahrnují encefalitidu, autoimunitní hemolytickou anémii, pankreatitidu, iridocyklitidu a uveitidu. U pacientek je nutné sledovat výskyt známek a příznaků imunitně podmíněných nežádoucích účinků, které je nutné léčit, jak je uvedeno v části 4.2. U pacientek léčených inhibitory PD-1 byly po uvedení příslušného přípravku na trh hlášeny případy odmítnutí transplantovaného solidního orgánu. U příjemkyň transplantovaných solidních orgánů může léčba dostarlimabem zvýšit riziko odmítnutí. U těchto pacientek je třeba zvážit přínos léčby dostarlimabem oproti riziku možného odmítnutí orgánu.

U pacientek, které před léčbou nebo po léčbě protilátkami blokujícími PD-1/PD-L1 podstoupily alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT), mohou nastat fatální a další závažné komplikace. Komplikace spojené s transplantací zahrnují hyperakutní reakci štěpu proti hostiteli (GvHD), akutní GvHD, chronickou GvHD, venookluzivní onemocnění jater po režimu

s redukovanou intenzitou a febrilní syndrom vyžadující podání steroidů (bez identifikované příčiny infekce). Tyto komplikace se mohou objevit navzdory intervenční terapii mezi bloádou PD-1/PD-L1 a alogenní HSCT. Pečlivě sledujte pacientky, zda nevykazují komplikace spojené s transplantací, a podle potřeby okamžitě zasáhněte. Zvažte přínos versus rizika léčby protilátkou blokující PD-1/PD-L1 před nebo po alogenní HSCT.

Reakce související s infuzí

Dostarlimab může vyvolat reakce související s infuzí, které mohou být závažné (viz bod 4.8). Při výskytu závažných (stupeň 3) nebo život ohrožujících (stupeň 4) reakcí souvisejících s infuzí je nutné infuzi zastavit a léčbu trvale ukončit (viz bod 4.2).

Pacientky vyloučené z klinických studií

Ze studie GARNET byly vyloučeny pacientky s následujícími stavy: výchozí skóre fyzické aktivity (PS) podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 ; nekontrolované metastázy v centrálním nervovém systému nebo karcinomatózní meningitida; další malignity v uplynulých 2 letech; imunodeficience nebo podávání imunosupresivní léčby v posledních 7 dnech; aktivní infekce HIV, hepatitida B nebo hepatitida C; aktivní autoimunitní onemocnění vyžadující systémovou léčbu v uplynulých 2 letech s výjimkou substituční léčby; anamnéza intersticiálního plicního onemocnění; nebo podání živé vakcíny v posledních 14 dnech.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 500mg dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Monoklonální protilátky (mAb), jako je dostarlimab, nejsou substrátem cytochromu P450 ani transportéru léčivých látek. Dostarlimab není cytokin a není pravděpodobné, že by byl modulátorem cytokinů. Farmakokinetické interakce dostarlimabu s léčivými látkami s malou molekulou se nepředpokládají. Pro protilátky nejsou k dispozici žádné důkazy dokládající interakci zprostředkovanou nespecifickou clearance degradace lysozomů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

S podáváním dostarlimabu ženám ve fertilním věku je spojeno riziko. Ženy ve fertilním věku musí během léčby dostarlimabem a ještě 4 měsíce po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání dostarlimabu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Pokud je dostarlimab podáván v průběhu těhotenství, může mít na základě svého mechanismu účinku škodlivé farmakologické účinky na plod.

Reprodukční studie a studie sledující vývoj plodu na zvířatech nebyly s dostarlimabem provedeny, nicméně inhibice cesty PD-1/PD-L1 může vést ke zvýšenému riziku imunitně zprostředkovaného odmítnutí vyvíjejícího se plodu s následkem úmrtí plodu (viz bod 5.3). Je známo, že lidské imunoglobuliny (IgG4) procházejí placentární bariérou, a vzhledem k tomu, že dostarlimab je IgG4, může potenciálně přecházet z matky na vyvíjející se plod.

Podávání přípravku JEMPERLI se nedoporučuje v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se dostarlimab/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

JEMPERLI se během kojení nemá podávat a pacientky nemají kojit ještě alespoň 4 měsíce po poslední dávce dostarlimabu.

Fertilita

Studie fertility s dostarlimabem nebyly provedeny (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

JEMPERLI nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Dostarlimab je nejčastěji spojován s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Většina těchto nežádoucích účinků, včetně závažných, ustoupila po zahájení vhodné léčby nebo po vysazení dostarlimabu (viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže).

Dostarlimab v monoterapii

Bezpečnost dostarlimabu byla hodnocena ve studii GARNET u 605 patientek s karcinomem endometria nebo jinými solidními nádory v pokročilém stádiu, které dostávaly dostarlimab v monoterapii, včetně 153 patientek s pokročilým nebo rekurentním karcinomem endometria s dMMR/MSI-H. Pacientky dostávaly každé 3 týdny dávku 500 mg, po 4 cyklech následovalo 1 000 mg každých 6 týdnů, a to ve všech následujících cyklech.

U patientek s pokročilým nebo rekurentním solidním nádorem (n = 605) patřily mezi nejčastější nežádoucí účinky (> 10 %) anémie (28,6 %), průjem (26,0 %), nauzea (25,8 %), zvracení (19,0 %), artralgie (17,0 %), pruritus (14,2 %), vyrážka (13,2 %), pyrexie (12,4 %), zvýšená hodnota aspartátaminotransferázy (11,2 %) a hypotyreóza (11,2 %). Podávání přípravku JEMPERLI bylo kvůli nežádoucím účinkům ukončeno u 38 (6,3 %) patientek; většinou se jednalo o imunitně podmíněné příhody. Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 11,2 % patientek; nejzávažnější nežádoucí účinky byly imunitně podmíněné (viz bod 4.4).

Bezpečnostní profil u patientek s karcinomem endometria s dMMR/MSI-H (n = 153) se ve studii GARNET nelišil od bezpečnostního profilu celkové populace léčené monoterapií, který je shrnut v tabulce 4.

Dostarlimab v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem

Bezpečnost dostarlimabu byla hodnocena ve studii RUBY u 241 patientek s primárně pokročilým nebo rekurentním karcinomem endometria, které dostávaly dostarlimab v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem. Pacientky dostávaly každé 3 týdny dávku 500 mg, po 6 cyklech následovalo podávání 1 000 mg každých 6 týdnů ve všech následujících cyklech.

U patientek s primárně pokročilým nebo rekurentním karcinomem endometria (n = 241) patřily mezi nejčastější nežádoucí účinky (> 10 %) vyrážka (22,8 %), makulopapulózní vyrážka (14,1 %), hypotyreóza (14,1 %), zvýšená hladina alaninaminotransferázy (12,9 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (12,0 %), pyrexie (12,0 %) a suchá kůže (10,4 %). Podávání přípravku JEMPERLI bylo kvůli nežádoucím účinkům ukončeno u 12 (5,0 %) patientek; většinou se jednalo

o imunitně podmíněné příhody. Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 5,8 % patientek; nejzávažnější nežádoucí účinky byly imunitně podmíněné (viz bod 4.4).

Ve studii RUBY se bezpečnostní profil patientek s karcinomem endometria s dMMR/MSI-H (n = 52) nelišil od bezpečnostního profilu celkové populace (n = 241), který je shrnut v tabulce 4.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích dostarlimabu v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií jsou uvedeny v tabulce 4 podle třídy orgánových systémů a podle frekvence. Frekvence nežádoucích účinků uvedené ve sloupci pro dostarlimab v monoterapii jsou založené na frekvenci nežádoucích účinků z jakékoli příčiny, které byly identifikovány u 605 patientek ve studii GARNET, konkrétně u patientek s pokročilým nebo rekurentním solidním nádorem ve studii GARNET, které dostávaly dostarlimab v monoterapii, přičemž medián trvání léčby byl 24 týdnů (rozmezí: 1 týden až 229 týdnů). Pokud není uvedeno jinak, frekvence nežádoucích účinků uvedené ve sloupci pro dostarlimab v kombinaci s chemoterapií jsou založené na frekvenci nežádoucích účinků z jakékoli příčiny, které byly identifikovány u 241 patientek s primárně pokročilým nebo rekurentním karcinomem endometria ve studii RUBY, které dostávaly dostarlimab v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem, přičemž medián trvání léčby byl 43 týdnů (rozmezí: 3 až 151 týdnů). V případě podávání dostarlimabu v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem se řiďte odpovídajícími informacemi o předepisování jednotlivých přípravků z kombinace.

Během této kombinované léčby dostarlimabem v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem se mohou vyskytnout nežádoucí účinky, k nimž dochází při podávání dostarlimabu v monoterapii nebo při samostatném podávání karboplatiny nebo paklitaxelu, a to i když tyto účinky nebyly v klinických studiích s dostarlimabem v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem hlášeny. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a podle frekvence. Frekvence výskytu jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 4: Nežádoucí účinky u patientek léčených dostarlimabem

	Dostarlimab v monoterapii	Dostarlimab v kombinaci s chemoterapií
Poruchy krve a lymfatického systému		
Velmi časté	anémie ^a	
Endokrinní poruchy		
Velmi časté	hypotyreóza* ^b	hypotyreóza ^c
Časté	hypertyreóza*, adrenální insuficience*	hypertyreóza, adrenální insuficience
Méně časté	tyroiditida* ^c , hypofyzitida ^d	tyroiditida
Poruchy metabolismu a výživy		
Méně časté	diabetes mellitus 1. typu, diabetická ketoacidóza	diabetes mellitus 1. typu
Poruchy nervového systému		
Méně časté	encefalitida, myasthenia gravis	myastenický syndrom ^f
Poruchy oka		
Méně časté	uveitida ^g	uveitida
Srdeční poruchy		
Méně časté		myokarditida ^h
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Časté	pneumonitida* ⁱ	pneumonitida
Gastrointestinální poruchy		
Velmi časté	průjem, nauzea, zvracení	
Časté	kolitida* ^j , pankreatitida ^k , gastritida	kolitida ^l

	Dostarlimab v monoterapii	Dostarlimab v kombinaci s chemoterapií
Méně časté	ezofagitida	pankreatitida, imunitně podmíněná gastritida ^f , gastrointestinální vaskulitida ^f
Poruchy jater a žlučových cest		
Časté	hepatitida* ^m	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Velmi časté	vyrážka* ⁿ , svědění	vyrážka ^o , suchá kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Velmi časté	artralgie*	
Časté	myalgie	
Méně časté	imunitně podmíněná artritida, polymyalgia rheumatica, imunitně podmíněná myozitida	imunitně podmíněná artritida, myozitida ^p
Poruchy ledvin a močových cest		
Méně časté	nefritida* ^q	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Velmi časté	pyrexie	pyrexie
Časté	zimnice	
Méně časté		syndrom systémové zánětlivé odpovědi ^p
Vyšetření		
Velmi časté	zvýšená hladina aminotransferáz ^r	zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy
Poranění, otravy a procedurální komplikace		
Časté	reakce související s infuzí* ^s	

* Viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

^a Zahrnuje anémii a autoimunitní hemolytickou anémii

^b Zahrnuje hypotyreózu a autoimunitní hypotyreózu

^c Zahrnuje tyreoiditidu a autoimunitní tyreoiditidu

^d Zahrnuje hypofyzitidu a lymfocytární hypofyzitidu

^e Zahrnuje hypotyreózu a imunitně podmíněnou hypotyreózu

^f Hlášeno v probíhajících zaslepených klinických studiích při použití dostarlimabu v kombinaci; kategorie frekvence odhadnuta

^g Zahrnuje uveitidu a iridocyklitidu

^h Zahrnuje myokarditidu (v kombinaci s chemoterapií) a imunitně podmíněnou myokarditidu v probíhajících zaslepených klinických studiích při použití dostarlimabu v kombinaci; kategorie frekvence odhadnuta

ⁱ Zahrnuje pneumonitidu, intersticiální plicní onemocnění a imunitně podmíněné plicní onemocnění

^j Zahrnuje kolitidu, enterokolitidu a imunitně podmíněnou enterokolitidu

^k Zahrnuje pankreatitidu a akutní pankreatitidu

^l Zahrnuje kolitidu (v kombinaci s chemoterapií) a enteritidu hlášenou v probíhající klinické studii při použití dostarlimabu v kombinaci

^m Zahrnuje hepatitidu, autoimunitní hepatitidu a jaterní cytólýzu

ⁿ Zahrnuje vyrážku, makulopapulózní vyrážku, erytém, makulózní vyrážku, svědivou vyrážku, erytematózní vyrážku, papulózní vyrážku, erythema multiforme, kožní toxicitu, lékový exantém, toxickou kožní vyrážku, exfoliativní dermatitidu a pemfigoid

^o Zahrnuje vyrážku a makulopapulózní vyrážku

^p Hlášeno v probíhající klinické studii při použití dostarlimabu v kombinaci

^q Zahrnuje nefritidu a tubulointersticiální nefritidu

^r Zahrnuje zvýšené hodnoty aminotransferáz, alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy a zvýšení hodnot jaterních aminotransferáz bez jiné klinické příčiny

^s Zahrnuje reakce související s infuzí a hypersenzitivitu

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vybrané níže popsané nežádoucí účinky vycházejí z údajů o bezpečnosti dostarlimabu získaných z kombinované databáze o bezpečnosti monoterapie obsahující údaje o 605 pacientkách s karcinomem endometria nebo jiným solidním nádorem v pokročilém stádiu zařazených do studie GARNET.

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky byly definovány jako příhody stupně 2 a více; níže uvedené frekvence nezahrnují příhody 1. stupně. Pokyny pro zvládání těchto nežádoucích účinků jsou uvedeny v bodě 4.2.

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky (viz bod 4.4)

Imunitně podmíněná pneumonitida

Imunitně podmíněná pneumonitida se vyskytla u 14 (2,3 %) pacientek; údaj zahrnuje pneumonitidu stupně 2 (1,3 %), stupně 3 (0,8 %) a stupně 4 (0,2 %). Pneumonitida vedla k vysazení dostarlimabu u 8 (1,3 %) pacientek.

U 11 (78,6 %) pacientek s pneumonitidou bylo nutné nasadit systémové kortikosteroidy (prednison $\geq$ 40 mg denně nebo ekvivalent). Pneumonitida ustoupila u 11 (78,6 %) pacientek.

Imunitně podmíněná kolitida

Kolitida se vyskytla u 8 (1,3 %) pacientek; údaj zahrnuje kolitidu stupně 2 (0,7 %) a stupně 3 (0,7 %). U žádné pacientky nevedla kolitida k vysazení dostarlimabu.

U 5 (62,5 %) pacientek bylo nutné nasadit systémové kortikosteroidy (prednison $\geq$ 40 mg denně nebo ekvivalent). Kolitida ustoupila u 5 (62,5 %) takto postižených pacientek.

Imunitně podmíněná hepatitida

Hepatitida se vyskytla u 3 (0,5 %) pacientek a u všech se jednalo o hepatitidu stupně 3. U 2 (66,7 %) pacientek bylo nutné nasadit systémové kortikosteroidy (prednison $\geq$ 40 mg denně nebo ekvivalent). Hepatitida vedla k vysazení dostarlimabu u 1 (0,2 %) pacientky a ustoupila u 2 ze 3 takto postižených pacientek.

Imunitně podmíněné endokrinopatie

Hypotyreóza se vyskytla u 46 (7,6 %) pacientek a u všech se jednalo o hypotyreózu stupně 2. Hypotyreóza nevedla k vysazení dostarlimabu a u 17 (37,0 %) pacientek ustoupila.

Hypertyreóza se vyskytla u 14 (2,3 %) pacientek; údaj zahrnuje hypertyreózu stupně 2 (2,1 %) a stupně 3 (0,2 %). Hypertyreóza nevedla k vysazení dostarlimabu a u 10 (71,4 %) pacientek ustoupila.

Tyreoiditida se vyskytla u 3 (0,5 %) pacientek a u všech se jednalo o tyreoiditidu stupně 2. Žádný z případů tyreoiditidy neustoupil; k vysazení dostarlimabu kvůli tyreoiditidě nedošlo.

Adrenální insuficience se vyskytla u 7 (1,2 %) pacientek; údaj zahrnuje insuficienci stupně 2 (0,5 %) a stupně 3 (0,7 %). Adrenální insuficience vedla k vysazení dostarlimabu u 1 (0,2 %) pacientky a u 4 (57,1 %) pacientek ustoupila.

Imunitně podmíněná nefritida

Nefritida, včetně tubulointersticiální nefritidy, se vyskytla u 3 (0,5 %) pacientek a u všech se jednalo o nefritidu stupně 2. U 2 (66,7 %) pacientek s nefritidou bylo nutné nasadit systémové kortikosteroidy (prednison $\geq$ 40 mg denně nebo ekvivalent). Nefritida vedla k vysazení dostarlimabu u 1 (0,2 %) pacientky a u všech 3 pacientek ustoupila.

Imunitně podmíněná vyrážka

Imunitně podmíněná vyrážka (vyrážka, makulopapulózní vyrážka, makulózní vyrážka, svědivá vyrážka, pemfigoid, lékový exantém, kožní toxicita, toxická kožní vyrážka) se vyskytla u 31 (5,1 %)

pacientek; údaj zahrnuje vyrážku stupně 3 u 9 (1,5 %) pacientek dostávajících dostarlimab. Medián doby do nástupu vyrážky byl 57 dnů (rozpětí: 2 dny až 1 485 dnů). U 9 (29,0 %) pacientek s vyrážkou bylo nutné nasadit systémové kortikosteroidy (prednison $\geq$ 40 mg denně nebo ekvivalent). Vyrážka vedla k vysazení dostarlimabu u 1 (0,2 %) pacientky a u 24 (77,4 %) pacientek ustoupila.

Imunitně podmíněná artralgie

Imunitně podmíněná artralgie se vyskytla u 34 (5,6 %) pacientek. Imunitně podmíněná artralgie stupně 3 byla hlášena u 5 (0,8 %) pacientek dostávajících dostarlimab. Medián doby do nástupu artralgie byl 94,5 dne (rozpětí: 1 den až 840 dnů). U 3 (8,8 %) pacientek s artralgii bylo nutné nasadit systémové kortikosteroidy (prednison $\geq$ 40 mg denně nebo ekvivalent). Artralgie vedla k vysazení dostarlimabu u 1 (0,2 %) pacientky a u 19 (55,9 %) pacientek ustoupila.

Reakce související s infuzí

Reakce související s infuzí včetně hypersenzitivity se vyskytly u 6 (1,0 %) pacientek; údaj zahrnuje reakce stupně 2 (0,3 %) a stupně 3 (0,2 %). Všechny pacientky se z reakcí souvisejících s infuzí zotavily.

Skupinové účinky inhibitorů imunitního kontrolního bodu

Během léčby jinými inhibitory imunitního kontrolního bodu byly hlášeny případy následujících nežádoucích účinků, které se mohou vyskytnout rovněž během léčby dostarlimabem: celiakie, exokrinní pankreatická insuficience.

Imunogenita

Ve studii GARNET bylo na protilátky proti léčivému přípravku (ADA) testováno 315 pacientek, které dostávaly dostarlimab; protilátky proti dostarlimabu vznikající v průběhu léčby byly zjištěny ve 2,5 % případů. Neutralizační protilátky byly detekovány u 1,3 % pacientek. Současné podávání s karboplatinou a paklitaxelem imunogenitu dostarlimabu nijak neovlivnilo. Ve studii RUBY u žádné z 225 pacientek léčených dostarlimabem v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem, u nichž bylo možno hodnotit přítomnost ADA, nedošlo k výskytu protilátek proti dostarlimabu vznikajících v průběhu léčby, ani neutralizačních protilátek vznikajících v průběhu léčby.

U pacientek, u nichž se vyvinuly protilátky proti dostarlimabu, nebyly prokázány žádné změny účinnosti ani bezpečnosti přípravku.

Starší populace

Z 605 pacientek léčených monoterapií dostarlimabem bylo 51,6 % mladších 65 let, 36,9 % bylo ve věku 65 až méně než 75 let a 11,5 % bylo ve věku 75 let a více. Mezi staršími pacientkami ($\geq$ 65 let) a mladšími pacientkami ($<$ 65 let) nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě podezření na předávkování je třeba sledovat, zda pacientka nevykazuje známky nebo příznaky vzniku nežádoucích reakcí nebo účinků, a zahájit vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, monoklonální protilátky a konjugáty protilátka - léčivo, ATC kód: L01FF07

Mechanismus účinku

Dostarlimab je humanizovaná monoklonální protilátka (mAb) izotypu IgG4, která se váže na receptory PD-1 a blokuje tak jejich vazebné interakce s ligandy PD-L1 a PD-L2. Výsledkem inhibice imunitní odpovědi zprostředkované dráhou PD-1 je reaktivace funkce T-lymfocytů, jako je např. proliferace, produkce cytokinů a cytotoxická aktivita. Dostarlimab zesiluje reakce T-lymfocytů, včetně protinádorové imunitní odpovědi, blokováním vazby PD-1 na PD-L1 a PD-L2. Na modelech syngenních nádorových buněk u myši vedlo blokování aktivity PD-1 ke zpomalení růstu nádoru.

Klinická účinnost a bezpečnost

RUBY: Randomizovaná kontrolovaná studie dostarlimabu v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem v léčbě dospělých pacientek s primárním pokročilým nebo rekurentním karcinomem endometria

Účinnost a bezpečnost dostarlimabu v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem byly zkoumány v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 prováděné u pacientek s primárně pokročilým nebo rekurentním karcinomem endometria.

Pacientky byly randomizovány (1:1) do skupiny, které se podával dostarlimab v dávce 500 mg plus karboplatina dle AUC 5 mg/ml/min a paklitaxel v dávce 175 mg/m² každé 3 týdny v prvních 6 cyklech a následně dostarlimab 1 000 mg každých 6 týdnů (n = 245), nebo do skupiny, které se podávalo placebo plus karboplatina AUC 5 mg/ml/min a paklitaxel 175 mg/m² každé 3 týdny v 6 cyklech a následně placebo každých 6 týdnů (n = 249). Stratifikace při randomizaci byla provedena dle stavu MMR/MSI, dle předchozí externí radioterapie pánve a dle stavu onemocnění (rekurentní, primární stadium III nebo primární stadium IV). Léčba pokračovala maximálně 3 roky nebo do nepřijatelné toxicity, progresse onemocnění nebo rozhodnutí zkoušejícího lékaře. Vyhodnocení stavu nádoru se provádělo do 25. týdne vždy po 6 týdnech, do 52. týdne vždy po 9 týdnech a následně vždy po 12 týdnech. Po mediánu trvání následného sledování 30 měsíců bylo 6 z 53 pacientek randomizovaných do skupiny s dostarlimabem v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem na léčbě déle než 3 roky (datum ukončení sběru dat k 1. 3. 2023).

Klíčovým kritériem způsobilosti pro účast ve studii byl primární nádor ve stadiu III nebo IV dle klasifikace podle Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví (FIGO), včetně stadia IIIA až IIIC1 s přítomností hodnotitelného nebo měřitelného onemocnění podle kritérií RECIST 1.1, pacientky ve stadiu IIIC1 s karcinosarkomem, světlobuněčným karcinomem, serózním karcinomem či s karcinomem se smíšenou histologií (obsahujícím histologicky z ≥ 10 % karcinosarkom, světlobuněčný karcinom nebo serózní karcinom) bez ohledu na přítomnost hodnotitelného nebo měřitelného onemocnění při zobrazení, onemocnění ve stadiu IIIC2 nebo ve stadiu IV bez ohledu na přítomnost hodnotitelného nebo měřitelného onemocnění. Do studie byly rovněž zařazeny pacientky s karcinomem endometria s první rekurencí s nízkou pravděpodobností vyléčení radioterapií či chirurgickým výkonem samostatně nebo v kombinaci, včetně pacientek s první rekurencí onemocnění, jimž dosud nebyla podávána systémová protinádorová léčba nebo kterým byla dříve podávána neoadjuvantní/adjuvantní systémová protinádorová léčba, po níž došlo k rekurenci či progresi onemocnění za ≥ 6 měsíců po dokončení léčby (první rekurence). Pacientky nesměly podstoupit radioterapii v období 21 dní před zahájením zkoušené léčby s výjimkou paliativní radioterapie, která byla přípustná až do jednoho týdne před zahájením zkoušené léčby.

Primární kritéria hodnocení účinnosti zahrnovala jednak přežití bez progresse (PFS), které zkoušející posuzovali podle kritérií RECIST 1.1 u subjektů s primárně pokročilým či rekurentním karcinomem endometria s dMMR/MSI-H a u všech subjektů (celková populace ITT) s primárně pokročilým či

rekurentním karcinomem endometria, a jednak celkové přežití (OS) u všech subjektů (celková populace ITT) s primárně pokročilým či rekurentním karcinomem endometria.

Účinnost byla ve studii RUBY hodnocena celkem u 118 pacientek s karcinomem endometria s dMMR/MSI-H. Výchozí demografické parametry a charakteristiky byly následující: medián věku 64 let (34 % ve věku 65 až 74 let a 15 % ve věku 75 let a starší); 85 % bělošky, 9 % černošky, 2 % Asijky; skóre PS dle ECOG 0 (57 %) nebo 1 (43 %); primární karcinom ve stadiu III 21 %, primární karcinom ve stadiu IV 30 %, rekurentní karcinom endometria 49 %; endometroidní karcinom 85 %, smíšený karcinom 5 %, karcinosarkom 4 %, serózní karcinom 2 %, jiné 4 %; předchozí chirurgická léčba 92 %, předchozí radioterapie 35 %, předchozí protinádorová léčba 14 %.

Určení dMMR/MSI-H u nádoru bylo stanoveno prospektivně na základě výsledků lokálních testů (IHC, PCR nebo NGS), případně na základě výsledku centrálního testování (IHC) v případě absence lokálních výsledků.

Výsledky hodnocení účinnosti jsou uvedeny v tabulce 5 a na obrázku 1. Všechny uvedené cílové parametry vycházejí z primární analýzy PFS s mediánem následného sledování 25 měsíců. Výsledky OS vycházejí z první průběžné analýzy OS. Studie RUBY dle zkoušejících prokázala statisticky významné zlepšení PFS u pacientek randomizovaných do skupiny s dostarlimabem v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem oproti skupině s placebem v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem.

Tabulka 5: Výsledky hodnocení účinnosti v rámci studie RUBY u pacientek s karcinomem endometria s dMMR/MSI-H

Cílový parametr	Dostarlimab + karboplatina- paklitaxel (n = 53)^a	Placebo + karboplatina- paklitaxel (n = 65)^a
Přežití bez progresu (PFS)		
Medián v měsících (95% CI) ^b	nedosaženo	7,7 (5,6; 9,7)
Počet pacientek (%) s příhodou	19 (35,8)	47 (72,3)
Poměr rizik (95% CI) ^c	0,28 (0,16; 0,50)	
p-hodnota ^b	< 0,0001	
Celkové přežití (OS)^d		
Medián v měsících	nedosaženo	nedosaženo
Počet pacientek (%) s příhodou	7 (13,2)	24 (36,9)
Poměr rizik (95% CI) ^c	0,30 (0,13; 0,70)	

CI: interval spolehlivosti

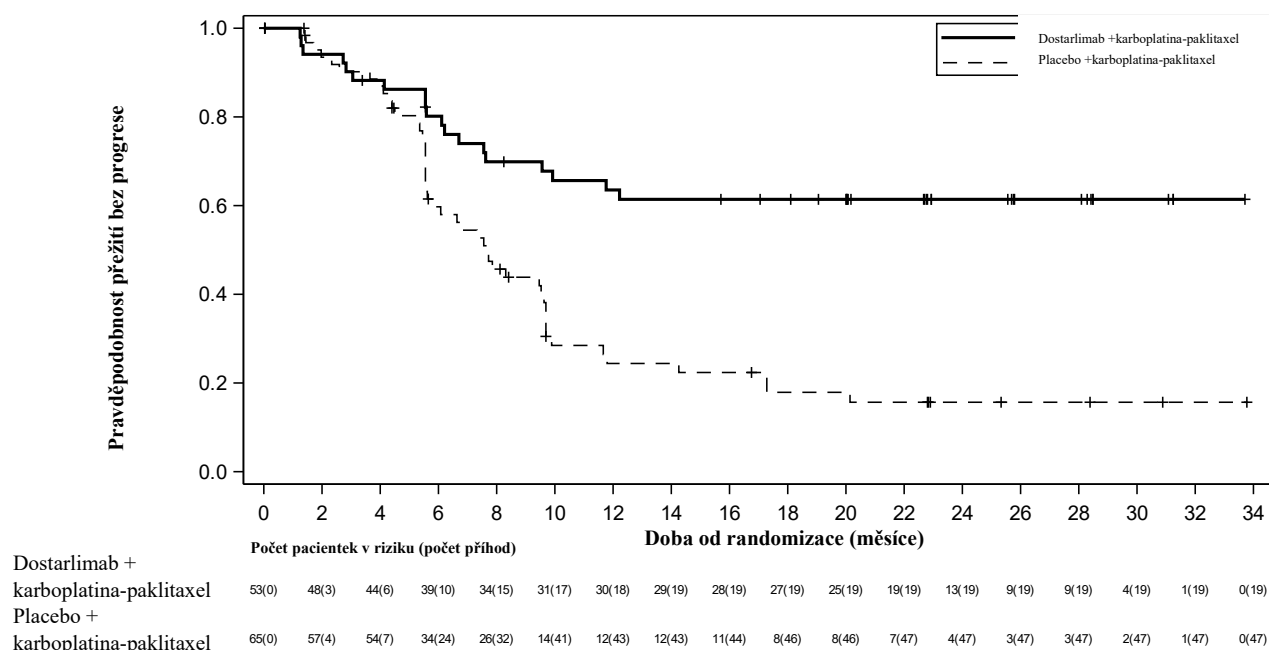
^a Údaje o účinnosti při mediánu následného sledování 25 měsíců (ukončení sběru dat k 28. 9. 2022).

^b Jednostranná p-hodnota na základě stratifikovaného log-rank testu.

^c Na základě stratifikovaného Coxova regresního modelu.

^d Není statisticky signifikantní, neboť v populaci s dMMR/MSI-H se testování hypotéz pro celkové přežití neprovádělo.

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce dle hodnocení zkoušejících u pacientek s karcinomem endometria s dMMR/MSI-H (studie RUBY)



GARNET: dospělé pacientky s rekurentním nebo pokročilým karcinomem endometria s dMMR/MSI-H, u nichž došlo k progresi v průběhu léčby režimem obsahujícím platinu nebo po ní

Účinnost a bezpečnost dostarlimabu v monoterapii byla hodnocena ve studii GARNET. Jednalo se o multicentrickou, nekontrolovanou, otevřenou studii s více paralelními kohortami. Studie GARNET zahrnovala expanzní kohorty pacientek s rekurentními nebo pokročilými solidními nádory, které mají omezené možnosti léčby. Kohorta A1 zahrnovala pacientky s karcinomem endometria s dMMR/MSI-H, které progredovaly na chemoterapii na bázi platiny nebo podstoupily léčebný režim obsahující platinu a po jeho ukončení progredovaly.

Pacientky dostávaly 500 mg dostarlimabu každé 3 týdny, a to ve 4 cyklech, poté následovalo 1 000 mg dostarlimabu každých 6 týdnů. Léčba pokračovala až do nepříjemné toxicity nebo progresce onemocnění po dobu až 2 let.

Hlavními kritérii hodnocení účinnosti byly výskyt objektivní léčebné odpovědi (ORR) a trvání odpovědi (DOR) stanovené na základě zaslepeného nezávislého centrálního radiologického hodnocení (BICR) za využití kritérií pro hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST) v 1.1. Pro stanovení účinnosti byla populace definována jako pacientky, které měly před zahájením léčby měřitelné onemocnění dle BICR a byly sledovány po dobu alespoň 24 týdnů nebo byly sledovány po dobu kratší než 24 týdnů a léčbu ukončily kvůli nežádoucím účinkům nebo progresi onemocnění.

Účinnost byla ve studii GARNET hodnocena celkem u 143 pacientek s karcinomem endometria s dMMR/MSI-H. Výchozí charakteristiky těchto 143 pacientek: medián věku 65 let (52 % pacientek bylo 65 let a více); 77 % bělošky; 3,5 % Asijky; 2,8 % černošky a PS dle ECOG 0 (39 %) nebo 1 (61 %). V době stanovení diagnózy byl u 21 % pacientek s dMMR/MSI-H karcinomem endometria nádor klasifikován jako nádor ve IV. stádiu dle klasifikace FIGO. Při vstupu do studie (poslední známé stádium nádoru dle klasifikace FIGO) byl u 67 % pacientek nádor klasifikován jako nádor ve IV. stádiu dle klasifikace FIGO. Medián počtu předchozích linií terapie byl jedna: 63 % pacientek absolvovalo jednu předchozí linii terapie a 37 % pacientek absolvovalo dvě a více předchozích linií terapie. Čtyřicet devět pacientek (34 %) bylo před vstupem do studie léčeno pouze v neoadjuvantním nebo adjuvantním režimu.

Identifikace stavu nádoru ohledně dMMR/MSI-H byla určena prospektivně na základě lokálního testování. K detekci exprese dMMR/MSI-H v nádorové tkáni byly využity diagnostické testy dostupné na příslušném pracovišti (IHC, PCR nebo NGS). Většina pracovišť využila IHC, neboť se jedná o nejběžněji dostupný test.

Tabulka 6 shrnuje údaje o účinnosti u 143 pacientek. Celkově byl medián trvání léčby 34 týdnů (rozmezí 2 až 220 týdnů). Dvacet čtyři procent pacientek, kterým bylo podáno jakékoli množství dostarlimabu, bylo léčeno > 102 týdnů (2 roky).

Tabulka 6: Výsledky hodnocení účinnosti v rámci studie GARNET u pacientek s karcinomem endometria s dMMR/MSI-H

Cílový parametr	Výsledky (n = 143) ^a
Výskyt objektivní léčebné odpovědi (ORR)	
ORR n (%) (95% CI)	65 (45,5) (37,1; 54,0)
Kompletní odpověď n (%)	23 (16,1)
Částečná odpověď n (%)	42 (29,4)
Trvání léčebné odpovědi (DOR)^b	
Medián v měsících	Nedosažen
Pacientky s trváním ≥ 12 měsíců, n (%)	52 (80,0)
Pacientky s trváním ≥ 24 měsíců, n (%)	29 (44,6)
Míra kontroly onemocnění (DCR)^c	
DCR n (%) (95% CI)	86 (60,1) (51,6; 68,2)

CI: interval spolehlivosti

^a Data o účinnosti s mediánem sledování 27,6 měsíce (ukončení sběru údajů 1. listopadu 2021)

^b U pacientek s částečnou nebo kompletní odpovědí.

^c Zahrnuje pacientky s kompletní odpovědí, částečnou odpovědí a stabilizací onemocnění po dobu nejméně 12 týdnů.

Účinnost a stav PD-L1

Klinická aktivita byla pozorována bez ohledu na kombinované pozitivní skóre (CPS) PD-L1 tumoru stanovené testem IHC. Souvislost mezi stavem PD-L1 a účinností byla analyzována post-hoc u pacientek z populace pro stanovení účinnosti, a to z kohorty A1 studie GARNET, u pacientek, od kterých byly k dispozici tkáňové vzorky (n = 81). Využily se údaje k datu ukončení sběru údajů 1. března 2020. Ve skupině 23 pacientek s PD-L1 CPS < 1 % byla ORR 30,4 % (7/23, 95% CI 13,2; 52,9) a ve skupině 58 pacientek s PD-L1 CPS ≥ 1 % byla ORR 55,2 % (32/58, 95% CI 41,5; 68,3).

Starší pacientky

Ze 108 pacientek léčených dostarlimabem v rámci studie GARNET, u nichž se sbírala data o účinnosti, bylo 50,0 % starších 65 let.

U starších pacientek ve věku ≥ 65 let byly pozorovány konzistentní výsledky, ORR dle BICR (95% CI) byl 42,6 % (29,2 %; 56,8 %).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s dostarlimabem u všech podskupin pediatrické populace při léčbě všech stavů zařazených do kategorie maligních neoplazií vyjma hematopoetické a lymfoidní tkáně (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika dostarlimabu byla hodnocena při podávání v monoterapii a v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem.

Charakteristika dostarlimabu v monoterapii nebo v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je založena na populační farmakokinetické analýze 869 pacientů s různými solidními nádory včetně 546 pacientek s karcinomem endometria. Při dávkování v doporučené terapeutické dávce pro monoterapii (500 mg podáváno intravenózně každé 3 týdny ve 4 cyklech, poté 1 000 mg každých 6 týdnů) nebo v doporučené terapeutické dávce pro kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem (500 mg podáváno intravenózně každé 3 týdny v 6 dávkách, poté 1 000 mg každých 6 týdnů) vykazoval dostarlimab přibližně dvojnásobnou akumulaci (C_{min}), což odpovídá eliminačnímu poločasu ($t_{1/2}$). Expozice dostarlimabu byla obdobná při podávání v monoterapii i v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem.

Absorpce

Dostarlimab se podává intravenózně a odhady absorpce proto nejsou relevantní.

Distribuce

Průměrný distribuční objem dostarlimabu v ustáleném stavu je přibližně 5,8 l (variační koeficient 14,9 %).

Biotransformace

Dostarlimab je terapeutická monoklonální protilátka izotypu IgG4, u níž se očekává, že bude procesem endocytózy (pinocytózy nebo endocytózy zprostředkované receptorem) katabolizována lysozomy na oligopeptidy, aminokyseliny a oligosacharidy. Produkty rozpadu jsou eliminovány renální exkrecí nebo vráceny do zásobárny živin, aniž by vykazovaly biologické účinky.

Eliminace

Průměrná clearance je 0,007 l/h (variační koeficient 30,2 %) v ustáleném stavu. Hodnota $t_{1/2}$ v ustáleném stavu je 23,2 dne (variační koeficient 20,8 %).

Clearance dostarlimabu při podávání v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem byla dle odhadu o 7,8 % nižší. Neprojevil se žádný významný dopad na expozici dostarlimabu.

Linearita/nelinearita

Expozice (jak maximální koncentrace (C_{max}), tak plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase, (AUC_{0-tau}) a (AUC_{0-inf})) byla přibližně úměrná dávce.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Na základě vztahů mezi účinností a bezpečností při expozici nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly v účinnosti a bezpečnosti při dvojnásobné expozici dostarlimabu. Při doporučeném terapeutickém dávkování vydržela úplná obsazenost receptoru, měřená přímou vazbou na PD-1 a funkčním testem produkce interleukinu 2 (IL-2), během celého dávkovacího intervalu.

Zvláštní skupiny pacientů

Populační farmakokinetická analýza údajů pacientek ukazuje, že věk (rozmezí: 24 až 86 let), pohlaví nebo rasa, etnický původ nebo typ nádoru nemají žádné klinicky významné účinky na clearance dostarlimabu.

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin byla hodnocena na základě odhadované clearance kreatininu (Cl_{Cr} ml/min) (normální: $Cl_{Cr} \geq 90$ ml/min, $n = 305$; lehká: $Cl_{Cr} = 60-89$ ml/min, $n = 397$; středně těžká: $Cl_{Cr} = 30-59$ ml/min, $n = 164$; těžká: $Cl_{Cr} = 15-29$ ml/min, $n = 3$; terminální stádium onemocnění ledvin: $Cl_{Cr} < 15$ ml/min, $n = 1$). Vliv poruchy funkce ledvin na clearance dostarlimabu byl hodnocen populačními farmakokinetickými analýzami u pacientek s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin ve srovnání s pacientkami s normální funkcí ledvin. Nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly v clearance dostarlimabu mezi pacientkami s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin a pacientkami s normální funkcí ledvin. U pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin jsou k dispozici pouze omezené údaje.

Porucha funkce jater

Porucha funkce jater byla hodnocena za použití kritérií pro hodnocení jaterní dysfunkce dle US National Cancer Institute na základě celkové hladiny bilirubinu a AST (normální: celková hladina bilirubinu (TB) a $AST \leq$ horní hranice normálu (ULN), $n = 772$; lehká: $TB > ULN$ až $1,5 ULN$ nebo $AST > ULN$, $n = 92$; a středně těžká: $TB > 1,5 - 3 ULN$, libovolná AST, $n = 5$). Vliv poruchy funkce jater na clearance dostarlimabu byl hodnocen populačními farmakokinetickými analýzami u pacientek s lehkou poruchou funkce jater ve srovnání s pacientkami s normální funkcí jater. Nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly v clearance dostarlimabu mezi pacientkami s lehkou poruchou funkce jater a pacientkami s normální funkcí jater. U pacientek se středně těžkou poruchou funkce jater jsou k dispozici pouze omezené údaje a u pacientek s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity při opakovaném podání prováděných po dobu až 3 měsíců u makaků neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nebyly provedeny žádné studie hodnotící kancerogenní nebo genotoxický potenciál dostarlimabu. Studie reprodukční a vývojové toxicity dostarlimabu u zvířat nebyly provedeny. Ukázalo se, že blokáda signalizace PD-L1 u březích myší narušuje toleranci vůči plodu a vede ve vyšší míře ke ztrátě plodu. Tyto výsledky ukazují potenciální riziko, že podávání dostarlimabu během těhotenství může způsobit poškození plodu, včetně zvýšeného počtu potratů nebo mrtvě narozených dětí.

V měsíčních a tříměsíčních studiích toxicity při opakovaném podávání nebyly u opic pozorovány žádné významné účinky na samčí a samičí reprodukční orgány; tyto výsledky však z důvodu nezralosti reprodukčního systému zvířat použitých ve studiích nemohou být z hlediska potenciálního klinického rizika reprezentativní. Reprodukční toxicita proto zůstává neznámá.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát natrium-citrátu
Monohydrát kyseliny citronové
Arginin-hydrochlorid
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Po naředění

Není-li přípravek použit okamžitě, byla chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a 6 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C) od okamžiku přípravy/naředění do konce podávání.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička třídy I o objemu 10 ml z čirého skla z borosilikátu se šedou chlorbutylovou elastomerovou zátkou laminovanou fluorpolymerem a zapečetěnou hliníkovým odtrhovacím (flip-off) víčkem obsahující 500 mg dostarlimabu.

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava/ředění

Parenterální léčivé přípravky je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat, zda se v nich nenacházejí částice nebo nedošlo ke změně zabarvení. JEMPERLI je mírně opalizující bezbarvý až žlutý roztok. Pokud zjistíte přítomnost viditelných částic, injekční lahvičku zlikvidujte.

JEMPERLI je kompatibilní s intravenózním vakem vyrobeným z polyvinylchloridu (PVC) s příměsí bis(2-ethylhexyl)-ftalátu (DEHP) nebo bez ní, ethylvinylacetátu, polyethylenu (PE), polypropylenu (PP) nebo směsí polyolefinů (PP+PE) a injekční stříkačkou z PP.

Pro dávku 500 mg natáhněte 10 ml přípravku JEMPERLI z injekční lahvičky a přeneste do intravenózního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekční roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Výsledná koncentrace zředěného roztoku má být v rozmezí 2 mg/ml až 10 mg/ml. Celkový objem infuzního roztoku nesmí přesáhnout 250 ml. Může proto být zapotřebí nejprve odebrat část ředícího roztoku z intravenózního vaku před přidáním stanoveného objemu přípravku JEMPERLI do téhož intravenózního vaku.

- například příprava dávky 500 mg v 250ml intravenózním vaku s ředícím roztokem by pro dosažení koncentrace 2 mg/ml vyžadovala odebrání 10 ml ředícího roztoku z 250ml intravenózního vaku. Poté by se natáhlo 10 ml přípravku JEMPERLI z injekční lahvičky a přeneslo se do intravenózního vaku.

Pro dávku 1 000 mg natáhněte 10 ml přípravku JEMPERLI z každé ze dvou injekčních lahviček (celkem 20 ml) a přeneste je do intravenózního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekční roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Výsledná koncentrace zředěného roztoku má být v rozmezí 4 mg/ml až 10 mg/ml. Celkový objem infuzního

roztoku nesmí přesáhnout 250 ml. Může proto být zapotřebí nejprve odebrat část ředícího roztoku z intravenózního vaku před přidáním stanoveného objemu přípravku JEMPERLI do téhož intravenózního vaku.

- například příprava dávky 1 000 mg v 250ml intravenózním vaku s ředícím roztokem by pro dosažení koncentrace 4 mg/ml vyžadovala odebrání 20 ml ředícího roztoku z 250ml intravenózního vaku. Poté by se natáhlo 10 ml přípravku JEMPERLI z každé ze dvou injekčních lahviček a těchto celkem 20 ml by se přeneslo do intravenózního vaku.

Zředěný roztok promíchejte jemným převrácením. Připraveným infuzním vakem netřepejte. Nevyužitý přípravek, který zůstal v injekční lahvičce, zlikvidujte.

Uchovávání

Až do přípravy uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Připravenou dávku lze uchovávat:

- při pokojové teplotě do 25 °C, přičemž od naředění do ukončení infuze nesmí uplynout více než 6 hodin.
- v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C po dobu nejvýše 24 hodin od naředění do ukončení infuze. Pokud byl zředěný roztok uchováván v chladničce, musí být jeho teplota před podáním vyrovnána na pokojovou teplotu.

Podání

Přípravek JEMPERLI musí aplikovat zdravotník intravenózní infuzí podávanou intravenózní infuzní pumpou po dobu 30 minut. Hadičky mají být vyrobeny z PVC, silikonu ošetřeného platinou nebo polypropylenu, příslušenství z PVC nebo polykarbonátu a jehly z nerezavějící oceli. Při podávání přípravku JEMPERLI se musí použít 0,2 nebo 0,22mikronový vložený polyethersulfonový (PES) filtr.

Přípravek JEMPERLI se nesmí podávat jako intravenózní injekce technikou push ani ve formě bolusu.

Stejnou infuzní linkou nepodávejte žádné další léčivé přípravky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1538/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. dubna 2021
Datum posledního prodloužení registrace: 15. února 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením přípravku JEMPERLI (dostarlimab) na trh v každém členském státě si držitel rozhodnutí o registraci (MAH) musí nechat odsouhlasit obsah a formát edukačního programu příslušným národním regulačním orgánem.

Edukační program je zaměřen na zvyšování povědomí pacientek o známkách a příznacích potenciálních imunitně podmíněných nežádoucích účinků spojených s léčbou dostarlimabem.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek JEMPERLI uveden na trh, byl všem zdravotnickým pracovníkům, u nichž se očekává, že budou přípravek JEMPERLI předepisovat, poskytnut balíček následujících edukačních materiálů:

- Karta pacienta.

Karta pacienta má obsahovat následující klíčová sdělení:

- Popis hlavních známek a příznaků imunitně podmíněných nežádoucích účinků.
 - Důležitost okamžitě informovat svého ošetřujícího lékaře/zdravotní sestru, pokud se objeví nebo zhorší dotčené příznaky, a nepokoušet se o samoléčbu.
 - Důležitost mít Kartu pacienta neustále u sebe a předkládat ji při všech lékařských návštěvách zdravotnickým pracovníkům vyjma předepisujícího lékaře (např. na pohotovosti).
 - Kontaktní údaje lékaře předepisujícího přípravek JEMPERLI a sdělení určené zdravotnickým pracovníkům, které je má vždy, a to i v naléhavých případech, upozornit, že pacientka podstupuje léčbu přípravkem JEMPERLI.
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie účinnosti (PAES): za účelem podrobnějšího stanovení účinnosti dostarlimabu v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem při léčbě dospělých pacientek s primárním pokročilým nebo rekurentním karcinomem endometria s deficitní opravou chybného párování bází či vysokou mikrosatelitovou nestabilitou, které jsou indikovány k systémové léčbě, je držitel rozhodnutí o registraci povinen předložit výsledky konečné analýzy celkového přežití ze studie RUBY části 1 – předložení závěrečné zprávy ze studie:	30. června 2029

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

JEMPERLI 500 mg koncentrát pro infuzní roztok
dostarlimabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s 10 ml sterilního koncentrátu obsahuje dostarlimabum 500 mg.
Jeden ml sterilního koncentrátu obsahuje dostarlimabum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát natrium-citrátu, monohydrát kyseliny citronové, arginin-hydrochlorid, chlorid sodný, polysorbát 80, voda pro injekci.
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 lahvička o objemu 10 ml (500 mg)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.
Pouze pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Údaj o době použitelnosti rekonstituovaného léčivého přípravku najdete v příbalové informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Dublin 24
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA
--

EU/1/21/1538/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

JEMPERLI 500 mg sterilní koncentrát
dostarlimabum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 ml (500 mg)

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacientku

JEMPERLI 500 mg koncentrát pro infuzní roztok dostarlimabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Pokyny pro hlášení nežádoucích účinků jsou uvedeny na konci bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Lékař Vám poskytne kartu pacienta. Během léčby přípravkem JEMPERLI noste tuto kartu neustále u sebe.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek JEMPERLI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek JEMPERLI používat
3. Jak se přípravek JEMPERLI používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek JEMPERLI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek JEMPERLI a k čemu se používá

Přípravek JEMPERLI obsahuje léčivou látku dostarlimab, což je *monoklonální protilátka*, druh bílkoviny, která dokáže v těle rozpoznat konkrétní cílovou látku a navázat se na ni.

Přípravek JEMPERLI působí tak, že Vašemu imunitnímu systému pomáhá bojovat s rakovinou.

Přípravek JEMPERLI se používá u dospělých k léčbě *karcinomu endometria* (rakoviny děložní sliznice). Podává se v případě, že se rakovina rozšířila nebo ji nelze odstranit chirurgickým zákrokem, a v případě její progresy v průběhu předchozí léčby nebo po jejím skončení.

Přípravek JEMPERLI lze podávat v kombinaci s dalšími protinádorovými léky. V takovém případě je důležité, abyste si přečetla také příbalové informace k ostatním protinádorovým lékům, které Vám budou podávány. Máte-li jakékoli otázky ohledně těchto léků, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek JEMPERLI používat

Přípravek JEMPERLI Vám nesmí být podán:

- jestliže jste alergická na dostarlimab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku JEMPERLI se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže máte:

- problémy s imunitním systémem;
- problémy s plícemi nebo dýcháním;
- problémy s játry nebo ledvinami;
- silnou vyrážku;

- jakékoli další zdravotní problémy.

Příznaky, které musíte sledovat

Přípravek JEMPERLI může mít závažné nežádoucí účinky, které mohou být někdy život ohrožující a mohou vést k úmrtí. Tyto nežádoucí účinky se mohou objevit kdykoli v průběhu léčby nebo dokonce po jejím ukončení. Může se u Vás projevit více než jeden nežádoucí účinek současně.

Musíte si být vědoma možných příznaků, aby u Vás mohl lékař v případě potřeby zahájit léčbu nežádoucích účinků.

➔ **Přečtěte si informace** v části „Příznaky závažných nežádoucích účinků“ v bodě 4. V případě jakýchkoli dotazů nebo obav se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Děti a dospívající

Přípravek JEMPERLI nesmějí užívat děti a dospívající do 18 let věku.

Další léčivé přípravky a přípravek JEMPERLI

Informujte **svého lékaře nebo zdravotní sestru** o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat.

Některé léky mohou účinek přípravku JEMPERLI ovlivňovat:

- přípravky, které oslabují imunitní systém – například *kortikosteroidy*, jako je prednison.

➔ Pokud některý z těchto přípravků užíváte, **sdělte to svému lékaři**.

V průběhu léčby přípravkem JEMPERLI Vám však může lékař předepsat kortikosteroidy k potlačení nežádoucích účinků, které se u Vás mohou vyskytnout.

Těhotenství

- **Pokud jste těhotná, nesmí Vám být přípravek JEMPERLI podán**, pokud Vám to lékař výslovně nedoporučí.
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán.
- Přípravek JEMPERLI může mít škodlivé účinky na plod nebo dokonce způsobit úmrtí nenarozeného dítěte.
- Pokud jste žena, která by mohla otěhotnět, musíte v průběhu léčby přípravkem JEMPERLI a nejméně 4 měsíce po poslední dávce používat účinnou **antikoncepci**.

Kojení

- Pokud kojíte, **poraďte se se svým lékařem** dříve, než Vám bude tento přípravek podán.
- V průběhu léčby a minimálně další 4 měsíce po poslední dávce přípravku JEMPERLI **nesmíte kojit**.
- Není známo, zda léčivá látka přípravku JEMPERLI přechází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by přípravek JEMPERLI měl vliv na Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud však budete pociťovat nežádoucí účinky, které mají vliv na Vaši schopnost soustředit se a reagovat, měla byste při řízení nebo obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti.

Přípravek JEMPERLI obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, což znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Před podáním se však přípravek JEMPERLI míchá s roztokem, který může sodík obsahovat. Pokud dodržujete dietu s nízkým obsahem soli, sdělte to svému lékaři.

3. Jak se přípravek JEMPERLI používá

Přípravek JEMPERLI Vám bude podán v nemocnici nebo na klinice pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou rakoviny.

Při podávání samotného přípravku JEMPERLI je doporučená dávka přípravku JEMPERLI 500 mg každé 3 týdny ve 4 dávkách, poté 1 000 mg každých 6 týdnů ve všech následujících dávkách.

Při podávání přípravku JEMPERLI v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je doporučená dávka 500 mg každé 3 týdny v 6 dávkách, poté 1 000 mg každých 6 týdnů ve všech následujících dávkách.

Lékař Vám bude přípravek JEMPERLI podávat jako kapačku do žíly (*nitrožilní infuzi*) po dobu asi 30 minut.

Lékař rozhodne, kolik infuzí budete potřebovat.

Pokud se zapomenete dostavit na infuzi přípravku JEMPERLI

➔ **Okamžitě kontaktujte lékaře nebo nemocnici** a domluvte si návštěvu na jiný termín.

Je velmi důležité nevynechat žádnou dávku tohoto léku.

Pokud přestanete dostávat přípravek JEMPERLI

Přerušení léčby může zastavit účinek léku. Léčbu přípravkem JEMPERLI nepřerušujte, aniž byste se napřed poradila se svým lékařem.

Karta pacienta

Důležité informace z této příbalové informace naleznete na kartě pacienta, kterou jste obdržela od svého lékaře. Je důležité, abyste si tuto kartu dobře uschovala a ukázala ji svému partnerovi nebo ošetřující osobě.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, obraťte se na svého lékaře nebo zdravotní sestru.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a musíte vědět, na jaké příznaky je třeba dávat pozor.

Příznaky závažných nežádoucích účinků

Přípravek JEMPERLI může vyvolat závažné nežádoucí účinky. Pokud se u Vás objeví příznaky, **musíte o tom co nejdříve informovat svého lékaře nebo zdravotní sestru**. Lékař Vám může podat další léky, které zabrání závažnějším komplikacím a zmírní příznaky. Lékař může rozhodnout, že byste měla dávku přípravku JEMPERLI vynechat, nebo léčbu úplně ukončit.

Onemocnění	Možné příznaky
Zánět plic (<i>pneumonitida</i>)	• dušnost • bolest na hrudi • nástup nebo zhoršení kašle
Zánět střev (<i>kolitida, enteritida, gastrointestinální vaskulitida</i>)	• průjem nebo větší počet stolic než obvykle • černá, dehtovitá, lepkavá stolice; krev nebo hlen ve stolici • silná bolest nebo citlivost břicha • pocit na zvracení, zvracení

Onemocnění	Možné příznaky
Zánět jícnu a žaludku (<i>ezofagitida, gastritida</i>)	• potíže s polykáním • snížená chuť k jídlu • pálení na hrudi (pálení žáhy) • bolest hrudi nebo v horní části břicha • pocit na zvracení, zvracení
Zánět jater (<i>hepatitida</i>)	• pocit na zvracení, zvracení • ztráta chuti k jídlu • bolest na pravé straně břicha • zežloutnutí kůže nebo očního bělma • tmavě zbarvená moč • krvácení nebo častější výskyt modřin než obvykle
Zánět žláz s vnitřní sekrecí (zejména štítné žlázy, podvěšku mozkového, nadledvin, slinivky břišní)	• zrychlená srdeční činnost • pokles nebo nárůst tělesné hmotnosti • zvýšené pocení • vypadávání vlasů • pocit chladu • zácpa • bolest břicha • hlubší hlas • bolest svalů • závratě nebo mdloby • bolest hlavy, která neustupuje, nebo neobvyklá bolest hlavy
Diabetes (cukrovka) 1. typu, včetně diabetické ketoacidózy (okyselení krve způsobené diabetem)	• silnější pocit hladu nebo žízně než obvykle • častější potřeba močit, včetně v noci • snížení tělesné hmotnosti • pocit na zvracení, zvracení • bolest břicha • pocit únavy • neobvyklá ospalost • potíže s jasným myšlením • sladký nebo ovocný zápach dechu • hluboké nebo rychlé dýchání
Zánět ledvin (<i>nefritida</i>)	• změny množství nebo barvy moči • otoky kotníků • ztráta chuti k jídlu • krev v moči
Zánět kůže	• vyrážka, svědění, suchá kůže, olupování kůže nebo boláky na kůži • vředy v ústech, nose, krku nebo oblasti genitálií
Zánět srdečního svalu (<i>myokarditida</i>)	• potíže s dýcháním • závratě nebo mdloby • horečka • bolest a pocit tísně na hrudi • příznaky podobné chřipce

Onemocnění	Možné příznaky
Zánět mozku a nervového systému (<i>myastenický syndrom/myasthenia gravis, Guillainův-Barrého syndrom, encefalitida</i>)	• ztuhlý krk • bolest hlavy • horečka, zimnice • zvracení • citlivost očí na světlo • slabost očních svalů, klesající oční víčka • suché oči a rozmazané vidění • potíže s polykáním, sucho v ústech • porucha řeči • zmatenost a ospalost • závrať • píchání nebo mravenčení v rukách a nohách • bolest svalů • potíže s chůzí nebo zvedáním předmětů • abnormální srdeční rytmus nebo krevní tlak
Zánět míchy (<i>myelitida</i>)	• bolest • necitlivost • brnění nebo slabost v rukách nebo nohách • potíže s močovým měchýřem nebo střevy včetně častější potřeby močit, močové inkontinence, potíží s močením a zácpou
Zánět očí	• změny vidění
Zánět jiných orgánů	• silné nebo trvalé bolesti svalů nebo kloubů • závažná svalová slabost • oteklé nebo studené ruce nebo nohy • pocit únavy

Reakce související s infuzí

U některých osob, které dostávají infuzi, se může vyskytnout reakce podobná alergické reakci. Tyto reakce se obvykle objeví během několika minut či hodin, ale mohou se objevit až za 24 hodin po podání léku.

Mezi příznaky patří:

- dušnost nebo sípání;
- svědění nebo vyrážka;
- zrudnutí;
- závrať;
- zimnice nebo třes;
- horečka;
- pokles krevního tlaku (pocit na omdlení).

Odmítnutí transplantovaného orgánu a další komplikace včetně reakce štěpu proti hostiteli (anglická zkratka GvHD) u osob, kterým byla provedena transplantace kostní dřeně (kmenových buněk), při níž byly použity dárcovské kmenové buňky (alogenní). Tyto komplikace mohou být závažné a mohou vést k úmrtí. Tyto komplikace se mohou objevit, pokud jste podstoupila transplantaci před léčbou přípravkem JEMPERLI nebo po ní. Poskytovatel zdravotní péče Vás bude s ohledem na tyto komplikace sledovat.

➔ Pokud se domníváte, že se u Vás taková reakce vyskytuje, **vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc.**

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u samotného přípravku JEMPERLI.

Velmi časté nežádoucí účinky – (mohou postihnout **více než 1 z 10** osob):

- snížení počtu červených krvinek (*anémie*);
 - snížená funkce štítné žlázy;
 - průjem, nevolnost (pocit na zvracení), zvracení;
 - zarudnutí kůže nebo vyrážka, puchýře na kůži nebo sliznicích, svědění kůže;
 - bolest kloubů;
 - vysoká teplota, horečka;
 - zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi.
- ➔ Příznaky možných závažných nežádoucích účinků **jsou uvedeny v tabulce** výše.

Časté nežádoucí účinky – (mohou postihnout **až 1 z 10** osob):

- zvýšená funkce štítné žlázy;
 - snížená sekrece hormonů nadledvin (*adrenální insuficience*);
 - zánět plic;
 - zánět sliznice tlustého střeva;
 - zánět slinivky břišní;
 - zánět žaludku;
 - zánět jater;
 - bolest svalů;
 - zimnice;
 - reakce na infuzi;
 - reakce přecitlivělosti na infuzi.
- ➔ Příznaky možných závažných nežádoucích účinků **jsou uvedeny v tabulce** výše.

Méně časté nežádoucí účinky – (mohou postihnout **až 1 ze 100** osob):

- zánět mozku;
 - rozpad červených krvinek (*autoimunitní hemolytická anémie*);
 - zánět hypofýzy (podvěsku mozkového, umístěného na spodní části mozku);
 - zánět štítné žlázy;
 - diabetes mellitus (cukrovka) 1. typu nebo diabetické komplikace (*diabetická ketoacidóza*);
 - zánět jícnu;
 - stav, při kterém svaly zeslábnou a rychle se unaví (*myasthenia gravis*);
 - zánět kloubů;
 - zánět svalů;
 - zánět oka – duhovky (barevná část oka) a řasnatého tělíska (oblast kolem duhovky);
 - zánět ledvin.
- ➔ Příznaky možných závažných nežádoucích účinků **jsou uvedeny v tabulce** výše.

Další hlášené nežádoucí účinky (frekvence: není známo):

- celiakie (charakterizovaná příznaky, jako je bolest břicha, průjem a nadýmání po konzumaci potravin obsahujících lepek);
- nedostatek nebo snížené množství trávicích enzymů produkovaných slinivkou břišní (*exokrinní pankreatická insuficience*).

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u přípravku JEMPERLI při podání v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem.

Velmi časté nežádoucí účinky – (mohou postihnout **více než 1 z 10** osob):

- snížená funkce štítné žlázy;
- kožní vyrážka;
- suchá kůže;
- vysoká teplota, horečka;

- zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi.
- ➔ Příznaky možných závažných nežádoucích účinků **jsou uvedeny v tabulce** výše.

Časté nežádoucí účinky – (mohou postihnout **až 1 z 10** osob):

- zvýšená funkce štítné žlázy;
- snížená sekrece hormonů nadledvin (*adrenální insuficience*);
- zánět plic;
- zánět sliznice tlustého střeva.

➔ Příznaky možných závažných nežádoucích účinků **jsou uvedeny v tabulce** výše.

Méně časté nežádoucí účinky – (mohou postihnout **až 1 ze 100** osob):

- zánět štítné žlázy;
- diabetes mellitus (cukrovka) 1. typu;
- stav, při kterém svaly zeslábnou a rychle se unaví (*myastenický syndrom*);
- zánět srdečního svalu;
- zánět slinivky břišní;
- zánět žaludku;
- zánět cév v jícnu, žaludku nebo střevech;
- zánět očí;
- zánět kloubů;
- zánět svalů;
- zánět v celém těle.

➔ Příznaky možných závažných nežádoucích účinků **jsou uvedeny v tabulce** výše.

Další hlášené nežádoucí účinky (frekvence: není známo):

- celiakie (charakterizovaná příznaky, jako je bolest břicha, průjem a nadýmání po konzumaci potravin obsahujících lepek);
- nedostatek nebo snížené množství trávicích enzymů produkovaných slinivkou břišní (*exokrinní pankreatická insuficience*).

➔ Pokud se u Vás některý z těchto příznaků objeví, **kontaktujte co nejdříve svého lékaře nebo zdravotní sestru**.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního **systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek JEMPERLI uchovávat

Přípravek JEMPERLI Vám bude podán v nemocnici nebo na klinice a za jeho uchovávání jsou odpovědní zdravotničtí pracovníci.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené za EXP na krabičce a na injekční lahvičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Není-li připravená infuze použita okamžitě, může být uchovávána po dobu až 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C nebo 6 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C) od okamžiku přípravy/naředění až do konce podávání.

Pokud tento přípravek obsahuje viditelné částice, nepoužívejte ho.

Nevyužitou část léčivého přípravku neuchovávejte k opětovnému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek JEMPERLI obsahuje

- Léčivou látkou je dostarlimabum.
- Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentrátu pro infuzní roztok (sterilního koncentrátu) obsahuje dostarlimabum 500 mg.
- Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje dostarlimabum 50 mg.
- Dalšími složkami jsou dihydrát natrium-citrátu, monohydrát kyseliny citronové, arginin-hydrochlorid, chlorid sodný, polysorbát 80 a voda pro injekci (viz bod 2).

Jak přípravek JEMPERLI vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek JEMPERLI je čirý až mírně opalizující bezbarvý až žlutý roztok v podstatě bez viditelných částic.

Dodává se v krabičkách obsahujících jednu skleněnou injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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 (Ireland) 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 (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) 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 (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

Latvija
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Příprava/ředění, uchovávání a podání infuzního roztoku:

- Parenterální léčivé přípravky je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat, zda se v nich nenacházejí částice nebo nedošlo ke změně zabarvení. JEMPERLI je mírně opalizující bezbarvý až žlutý roztok. Pokud zjistíte přítomnost viditelných částic, injekční lahvičku zlikvidujte.
- JEMPERLI je kompatibilní s intravenózním vakem vyrobeným z polyvinylchloridu (PVC) s příměsí bis(2-ethylhexyl)-ftalátu (DEHP) nebo bez ní, ethylenvinylacetátu, polyethylenu (PE), polypropylenu (PP) nebo směsi polyolefinů (PP+PE) a injekční stříkačkou z PP.
- Pro dávku 500 mg natáhněte 10 ml přípravku JEMPERLI z injekční lahvičky a přeneste do intravenózního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekční roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Výsledná koncentrace zředěného roztoku má být v rozmezí 2 mg/ml až 10 mg/ml. Celkový objem infuzního roztoku nesmí přesáhnout 250 ml. Může proto být zapotřebí nejprve odebrat část ředícího roztoku z intravenózního vaku před přidáním stanoveného objemu přípravku JEMPERLI do téhož intravenózního vaku.
 - například příprava dávky 500 mg v 250ml intravenózním vaku s ředícím roztokem by pro dosažení koncentrace 2 mg/ml vyžadovala odebrání 10 ml ředícího roztoku z 250ml intravenózního vaku. Poté by se natáhlo 10 ml přípravku JEMPERLI z injekční lahvičky a přeneslo se do intravenózního vaku.
- Pro dávku 1 000 mg natáhněte 10 ml přípravku JEMPERLI z každé ze dvou injekčních lahviček (celkem 20 ml) a přeneste je do intravenózního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekční roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Výsledná koncentrace zředěného roztoku má být v rozmezí 4 mg/ml až 10 mg/ml. Celkový objem infuzního roztoku nesmí přesáhnout 250 ml. Může proto být zapotřebí nejprve odebrat část ředícího roztoku z intravenózního vaku před přidáním stanoveného objemu přípravku JEMPERLI do téhož intravenózního vaku.
 - například příprava dávky 1 000 mg v 250ml intravenózním vaku s ředícím roztokem by pro dosažení koncentrace 4 mg/ml vyžadovala odebrání 20 ml ředícího roztoku z 250ml intravenózního vaku. Poté by se natáhlo 10 ml přípravku JEMPERLI z každé ze dvou injekčních lahviček a těchto celkem 20 ml by se přeneslo do intravenózního vaku.
- Zředěný roztok promíchejte jemným převrácením. Konečným infuzním vakem netřepejte. Nevyužitý přípravek, který zůstal v injekční lahvičce, zlikvidujte.
- Až do přípravy uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Přípravenou dávku lze uchovávat:
 - Při pokojové teplotě do 25 °C, přičemž od naředění do ukončení infuze nesmí uplynout více než 6 hodin.
 - V chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C, přičemž od naředění do ukončení infuze nesmí uplynout více než 24 hodin. Pokud byl zředěný roztok uchovávan v chladničce, musí být jeho teplota před podáním vyrovnána na pokojovou teplotu.
- Přípravek JEMPERLI musí aplikovat zdravotník, a to prostřednictvím intravenózní infuze podávané intravenózní infuzní pumpou po dobu 30 minut.

- Hadičky mají být vyrobeny z PVC, silikonu ošetřeného platinou nebo polypropylenu, příslušenství z PVC nebo polykarbonátu a jehly z nerezavějící oceli.
- Při podávání přípravku JEMPERLI se musí použít 0,2 nebo 0,22 mikronový vložený polyethersulfonový (PES) filtr.
- Přípravek JEMPERLI se nesmí podávat prostřednictvím intravenózní injekce technikou push ani ve formě bolusu.
- Stejnou infuzní linkou nepodávejte žádné další léčivé přípravky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.