

▼ 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 koncentrátem pro infuzní roztok obsahuje dostarlimabum 500 mg.

Jeden ml koncentrátem 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 křečička 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 jako monoterapie k léčbě dospělých pacientek s rekurentním nebo pokročilým karcinomem endometria s deficitní opravou chybného párování bází (dMMR, mismatch repair deficient) či vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H, microsatellite instability high), 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

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 je uveden v tabulce 1.

Tabulka 1 Dávkovací režim pro pacientky léčené přípravkem JEMPERLI

	500 mg jednou za 3 týdny (1 cyklus = 3 týdny)				1 000 mg jednou za 6 týdnů až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné 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 progresse onemocnění nebo nepřijatelné 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 2.

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

Tabulka 2 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.
Hepatitis	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.

Tabulka 2 Doporučené úpravy dávkování přípravku JEMPERLI

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Stupeň závažnosti^a	Úprava dávkování
Hypofyzitida nebo adrenální insuficience	2, 3 nebo 4	Podávání přípravku přerušete. 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 přerušete. V podávání přípravku pokračujte až po snížení toxicity na stupeň 0 nebo 1.
Pneumonitida	2	Podávání přípravku přerušete. 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 přerušete. V podávání přípravku pokračujte až po snížení toxicity na stupeň 0 nebo 1.
	3 nebo 4	Trvalé vysazení přípravku.
Exfoliativní kožní onemocnění (např. Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, DRESS syndrom)	Podezření	Podávání přípravku přerušete 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	3	Podávání přípravku přerušete. V podávání přípravku pokračujte až po snížení toxicity na stupeň 0 nebo 1.

Tabulka 2 Doporučené úpravy dávkování přípravku JEMPERLI		
Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Stupeň závažnosti^a	Úprava dávkování
anémie, pankreatitida, iridocyklitida, uveitida, diabetická ketoacidóza, artralgie, odmítnutí transplantovaného orgánu, reakce štěpu proti hostiteli)	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 přerušete. 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.
	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 2 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, hypofýzidity, 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 případě 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 štetu 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 blokádu 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 ECOG ≥ 2 ; nekontrolované metastázy v centrálním nervovém systému nebo karcinomatózní meningitida; další malignity v uplynulých 2 letech; imunodeficiencie 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 transportérů 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

Bezpečnost dostarlimabu byla hodnocena ve studii GARNET u 605 pacientek s karcinodem endometria nebo jinými solidními nádory v pokročilém stádiu, které dostávaly dostarlimab v monoterapii, včetně 153 pacientek s pokročilým nebo rekurentním karcinodem 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.

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

U pacientek 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 %) pacientek; většinou se jednalo o imunitně podmíněné příhody. Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 11,2 % pacientek; nejzávažnější nežádoucí účinky byly imunitně podmíněné (viz bod 4.4).

Bezpečnostní profil u pacientek 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 3.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a podle četnosti. Pokud není uvedeno jinak, četnosti nežádoucích účinků jsou založené na četnostech nežádoucích účinků z jakékoli příčiny, které byly identifikovány u 605 pacientek ve studii GARNET, konkrétně u pacientek 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).

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a podle četnosti. Četnosti 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 3: Nežádoucí účinky u pacientek léčených dostarlimabem

Třídy orgánových systémů	Četnost v rámci všech stupňů	Četnost u stupně 3 až 4
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté anémie ^a	Časté anémie ^a
Endokrinní poruchy	Velmi časté hypotyreóza* ^b Časté hypertyreóza*, adrenální insuficience Méně časté tyreoiditida ^c , hypofyzitida ^d	Méně časté adrenální insuficience, hypertyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté diabetes mellitus 1. typu, diabetická ketoacidóza	Méně časté diabetes mellitus 1. typu, diabetická ketoacidóza
Poruchy nervového systému	Méně časté encefalitida, myasthenia gravis, myastenický syndrom ^e	Méně časté encefalitida, myastenický syndrom ^e
Poruchy oka	Méně časté uveitida ^f	
Srdeční poruchy	Méně časté myokarditida ^{e, g}	Méně časté myokarditida ^{e, g}
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté pneumonitida* ^h	Časté pneumonitida ⁱ

Třídy orgánových systémů	Četnost v rámci všech stupňů	Četnost u stupně 3 až 4
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté průjem, nauzea, zvracení Časté kolitida* ^j , pankreatitida ^k , gastritida ^l Méně časté ezofagitida	Časté nauzea, zvracení, průjem Méně časté pankreatitida ^k , kolitida ^m , gastritida ^l , ezofagitida
Poruchy jater a žlučových cest	Časté hepatitida ⁿ	Méně časté hepatitida ⁿ
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté vyrážka ^o , svědění	Časté vyrážka ^p Méně časté svědění
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté artralgie Časté myalgie Méně časté imunitně podmíněná artralgie, polymyalgia rheumatica, myositida ^q	Méně časté artralgie, imunitně podmíněná artralgie, myositida ^q
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté nefritida* ^r	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté pyrexie Časté zimnice Méně časté syndrom systémové zánětlivé odpovědi ^s	Méně časté pyrexie, zimnice, syndrom systémové zánětlivé odpovědi ^s
Vyšetření	Velmi časté zvýšená hladina transamináz ^t	Časté zvýšená hladina transamináz ^u
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté reakce související s infuzí ^v	Méně časté reakce související s infuzí

* Viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

^a Zahnuje anémii a autoimunitní hemolytickou anémii

^b Zahnuje hypotyreózu a autoimunitní hypotyreózu

^c Zahnuje tyreoiditidu a autoimunitní tyreoiditidu

^d Zahnuje hypofyzitidu a lymfocytární hypofyzitidu

^e Hlášeno v probíhajících zaslepených klinických studiích při použití dostarlimabu v kombinaci; kategorie četnosti odhadnuta

^f Zahnuje uveitidu a iridocyklitidu

^g Zahnuje myokarditidu a imunitně podmíněnou myokarditidu

^h Zahnuje pneumonitidu, intersticiální plicní onemocnění a imunitně podmíněné plicní onemocnění

ⁱ Zahnuje pneumonitidu a intersticiální plicní onemocnění

^j Zahnuje kolitidu, enterokolitidu a imunitně podmíněnou enterokolitidu (pacientky s monoterapií) a enteritidu hlášenou v probíhající zaslepené klinické studii při použití dostarlimabu v kombinaci; kategorie četnosti odhadnuta

^k Zahnuje pankreatitidu a akutní pankreatitidu

^l Zahnuje gastritidu (pacientky s monoterapií) a imunitně podmíněnou gastritidu a gastrointestinální vaskulitidu hlášené v probíhající zaslepené klinické studii při použití dostarlimabu v kombinaci; kategorie četnosti odhadnuta

^m Zahnuje kolitidu a imunitně podmíněnou enterokolitidu (pacientky s monoterapií) a enteritidu hlášenou v probíhající zaslepené klinické studii při použití dostarlimabu v kombinaci; kategorie četnosti odhadnuta

- ⁿ Zahnuje hepatitidu, autoimunitní hepatitidu a jaterní cytolyzu
- ^o Zahnuje 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
- ^p Zahnuje vyrážku, makulopapulózní vyrážku a lékový exantém
- ^q Zahnuje myositidu hlášenou v probíhající klinické studii při použití dostarlimabu v kombinaci a imunitně podmíněnou myositidu (pacientky s monoterapií); kategorie četnosti odhadnuta
- ^r Zahnuje nefritidu a tubulointerstiální nefritidu
- ^s Hlášeno v probíhající klinické studii při použití dostarlimabu v kombinaci; kategorie četnosti odhadnuta
- ^t Zahnuje zvýšené hodnoty aminotransferáz, alaninaminotransferáz, a spartátaminotransferáz a hypertransaminazémií
- ^u Zahnuje zvýšené hodnoty alaninaminotransferáz, a spartátaminotransferáz a a minotransferáz
- ^v Zahnuje reakce související s infuzí a hypersenzitivitu

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vybrané níže popsane 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 četnosti nezahrnují příhody 1. stupně. Pokyny pro zvládnání 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 artralgií 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.

Imunogenita

Na protilátky proti léčivému přípravku (ADA) bylo 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. 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 inhibice funkce T-lymfocytů, jako je např. inhibice proliferace, produkce cytokinů a cytotoxické aktivity. 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

Účinnost a bezpečnost přípravku JEMPERLI 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 MMR deficientním (dMMR) karcinomem endometria či karcinomem s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (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 nepřijatelné toxicity nebo progresse 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 celkové skóre fyzické aktivity (PS) na škále dle Východní kooperativní onkologické skupiny (performance status 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 Mezinárodní federace gynekologů a porodníků (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 4 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 4: 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, u pacientek, od kterých byly k dispozici tkáňové vzorky (n = 80). 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, 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 %).

Pediatriká populace

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

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Charakteristika dostarlimabu je založena na populační farmakokinetické analýze 477 pacientů s různými solidními nádory včetně 267 pacientek s karcinomem endometria. Při dávkování v doporučené terapeutické dávce (500 mg podáváno intravenózně každé 3 týdny ve 4 cyklech, poté 1 000 mg každých 6 týdnů) vykazoval dostarlimab přibližně dvojnásobnou akumulaci (C_{\min}), a to od 4. do 12. cyklu, což odpovídá eliminačnímu poločasů ($t_{1/2}$).

Absorpce

Dostarlimab se podává intravenózně a odhady absorpce proto nejsou relevantní.

Distribuce

Průměrný distribuční objem dostarlimabu v ustáleném stavu je přibližně 5,3 l (variační koeficient 12,3 %).

Biotransformace

Dostarlimab je terapeutická monoklonální protilátka izotypu IgG4, u níž se očekává, že bude procesem endocytózy (pinocytózy nebo endocytózy zprostředkované receptorem) katabolizována lyzozomy 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 31,3 %) v ustáleném stavu. Hodnota $t_{1/2}$ v ustáleném stavu je 25,4 dne (variační koeficient 24,0 %).

Linearita/nelinearita

Expozice (jak maximální koncentrace (C_{\max}), tak plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase, ($AUC_{0-\tau}$) a ($AUC_{0-\infty}$)) 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, $n = 173$; lehká: $Cl_{Cr} = 60-89$ ml/min, $n = 210$; středně těžká: $Cl_{Cr} = 30-59$ ml/min, $n = 90$; 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), $n = 425$; lehká: $TB > ULN$ až $1,5 ULN$ nebo $AST > ULN$, $n = 48$; a středně těžká: $TB > 1,5 - 3 ULN$, libovolná AST, $n = 4$). 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 myši 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 elastomernou zátkou laminovanou fluoropolymerem 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 zbarvení. Dostarlimab je mírně opalizující bezbarvý až žlutý roztok. Pokud zjistíte přítomnost viditelných částic, injekční lahvičku zlikvidujte.

U dávky 500 mg natáhněte 10 ml dostarlimabu 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.

U dávky 1 000 mg natáhněte 10 ml dostarlimabu 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%). Konečná koncentrace zředěného roztoku má být v rozmezí 2 mg/ml až 10 mg/ml.

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 až 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.

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: 16. února 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

15/12/2022

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