

▼ 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 500 mg dostarlimabu.

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 50 mg dostarlimabu.

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

### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna dávka obsahuje 2 mg polysorbátu 80.  
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 v první linii k léčbě dospělých pacientek s primárním pokročilým nebo rekurentním karcinomem endometria, které jsou indikované k systémové léčbě.

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 mikrosatellitovou 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

### *JEMPERLI v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem*

V případě podávání přípravku JEMPERLI v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem se řídte 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**

Cyklus	500 mg jednou za 3 týdny v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem <sup>a</sup> (1 cyklus = 3 týdny)						1 000 mg jednou za 6 týdnů v monoterapii až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity, nebo po dobu až 3 let (1 cyklus = 6 týdnů)		
	Cyklus 1	Cyklus 2	Cyklus 3	Cyklus 4	Cyklus 5	Cyklus 6	Cyklus 7	Cyklus 8	Cyklus 9
Týden	1	4	7	10	13	16	19	25	31

**3 týdny mezi 6. a 7. cyklem**

<sup>a</sup> Dostarlimab podávejte před karboplatinou a paklitaxelem v tentýž den.

Podávání dostarlimabu má pokračovat podle doporučeného rozvrhu až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné 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**

Cyklus	500 mg jednou za 3 týdny (1 cyklus = 3 týdny)					1 000 mg jednou za 6 týdnů až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity (1 cyklus = 6 týdnů)			
	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 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 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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup> nebo ALT <sup>c</sup> > 3 až 5 × ULN <sup>d</sup> nebo celkový bilirubin > 1,5 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) <sup>e</sup> .
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 <sup>a</sup>	Úprava dávkování
Exfoliativní kožní onemocnění (např. SJS <sup>f</sup> , TEN <sup>g</sup> , DRESS <sup>h</sup> )	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, transverzální myelitida)	2, 3 nebo 4	Trvalé vysazení přípravku.
Další imunitně podmíněné nežádoucí účinky (mimo jiné myositida, sarkoidóza, autoimunitní hemolytická anémie, pankreatitida, iridocyklistida, 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.
Opakováný výskyt imunitně podmíněných nežádoucích účinků po zlepšení na $\leq$ stupeň 1 (kromě pneumonitidy, viz výše)	3 nebo 4	Trvalé vysazení přípravku.
Další nežádoucí účinky	Stupeň závažnosti <sup>a</sup>	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 znova 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 <sup>a</sup>	Úprava dávkování
	3 nebo 4	Trvalé vysazení přípravku.

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

<sup>b</sup> AST = aspartátaminotransferáza

<sup>c</sup> ALT = alaninaminotransferáza

<sup>d</sup> ULN = horní hranice normálu

<sup>e</sup> 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 přetravá alespoň 1 týden.

<sup>f</sup> SJC = Stevensův-Johnsonův syndrom

<sup>g</sup> TEN = toxická epidermální nekrolýza

<sup>h</sup> DRESS = léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky

### 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 kteroukoliv 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 doстат 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 opakovém 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 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 toxicke 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 artralgii 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 příjemky 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 blokádou PD-1/PD-L1 a alogenní HSCT. Pečlivě sledujte pacientky, zda nevykazují komplikace spojené s transplantací, a podle potřeby okamžitě zasahněte. 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 stavů: výchozí skóre fyzické aktivity (PS) podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)  $\geq 2$ ; nekontrolované metastázy v centrálním nervovém systému nebo karcinomatovní meningitida; další malignity v uplynulých 2 letech; imunodeficiency 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 vakcín v posledních 14 dnech.

Ze studie RUBY byly vyloučeny pacientky s následujícím stavem: mají současné maligní onemocnění nebo mají v anamnéze jiný než endometriální invazivní maligní nádor, pokud byly bez známek nemoci po dobu kratší než 3 roky, nebo pokud podstoupily jakoukoli aktivní léčbu tohoto nádoru v posledních 3 letech; nekontrolované metastázy do centrálního nervového systému nebo karcinomatovní meningitida, nebo obojí; známá anamnéza infekce HIV nebo aktivní hepatitidy B nebo hepatitidy C; imunodeficiency nebo imunosupresivní léčba v posledních 7 dnech; pacientky, které byly považovány za nevhodné z důvodu závažné, nekontrolované zdravotní poruchy, nemaligního systémového onemocnění nebo aktivní infekce vyžadující systémovou léčbu; nebo podání živé vakcín během 30 dnů před první dávkou studijní léčby, během studijní léčby a až 180 dnů po podání poslední dávky studijní léčby.

U těchto pacientek lze dostarlimab podávat po pečlivém zvážení možného zvýšeného rizika ve vhodném léčebném režimu.

#### Obsah polysorbátu 80

Tento léčivý přípravek obsahuje polysorbát 80 (viz bod 2), který může způsobit alergické reakce.

#### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 500mg dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Tento léčivý přípravek může být nařечен v infuzním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). To je třeba vzít v úvahu u pacientů na dietě s kontrolovaným příjemem sodíku (viz bod 6.6).

### **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 zprostředkovánou nespecifickou clearance degradace lysozomů.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku / antikoncepcie

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 pacientek s karcinomem endometria nebo jinými solidními nádory v pokročilém stádiu, které dostávaly dostarlimab v monoterapii, včetně 153 pacientek s pokročilým nebo rekurentním karcinomem endometria s dMMR/MSI-H. Pacientky dostávaly každé 3 týdny dávku 500 mg, po 4 cyklech násleovalo 1 000 mg každých 6 týdnů, a to ve všech následujících cyklech.

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 4.

#### *Dostarlimab v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem*

Bezpečnost dostarlimabu byla hodnocena ve studii RUBY u 241 pacientek 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 pacientek s primárně pokročilým nebo rekurentním karcinomem endometria (n = 241) patřily mezi nejčastější nežádoucí účinky ( $\geq 10\%$ ) vyrážka (23,2 %), makulopapulózní vyrážka (14,5 %), hypotyreóza (14,5 %), pyrexie (12,9 %), zvýšená hladina alaninaminotransferázy (12,9 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (12,0 %) a suchá kůže (10,0 %). Podávání přípravku JEMPERLI bylo kvůli nežádoucím účinkům ukončeno u 12 (5,0 %) pacientek; většinou se jednalo o imunitně podmíněné příhody. Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 5,8 % pacientek. Nejčastějším závažným nežádoucím účinkem ( $> 1\%$ ) byla pyrexie (2,9 %). Nejčastějším ( $> 10\%$ ) imunitně podmíněným nežádoucím účinkem byla hypotyreóza (12,0 %), přičemž makulopapulózní vyrážka (1,2 %) byla nejčastějším ( $> 1\%$ ) imunitně podmíněným nežádoucím účinkem vedoucím k přerušení léčby (viz bod 4.4).

#### 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 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). 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 pacientek 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 193 týdnů). V případě podávání dostarlimabu v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem se řídte 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 pacientek léčených dostarlimabem**

	Dostarlimab v monoterapii	Dostarlimab v kombinaci s chemoterapií
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		
Velmi časté	anémie <sup>a</sup>	
<b>Endokrinní poruchy</b>		
Velmi časté	hypotyreóza <sup>*b</sup>	hypotyreóza <sup>e</sup>
Časté	hypertyreóza*, adrenální insuficience*	hypertyreóza
Méně časté	thyroiditida <sup>*c</sup> , hypofyzitida <sup>d</sup>	Tyroiditida, adrenální insuficience
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		
Méně časté	diabetes mellitus 1. typu, diabetická ketoacidóza	diabetes mellitus 1. typu
<b>Poruchy nervového systému</b>		
Méně časté	encefalitida, myasthenia gravis	myastenický syndrom <sup>†</sup> , Guillainův–Barrého syndrom <sup>†f</sup>
<b>Poruchy oka</b>		
Méně časté	uveitida <sup>g</sup>	uveitida
<b>Srdeční poruchy</b>		
Méně časté		myokarditida <sup>†h</sup>
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		
Časté	pneumonitida <sup>*i</sup>	pneumonitida
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		
Velmi časté	průjem, nauzea, zvracení	
Časté	kolitida <sup>*j</sup> , pankreatitida <sup>k</sup> , gastritida	kolitida <sup>†l</sup> , pankreatitida
Méně časté	ezofagitida	imunitně podmíněná gastritida <sup>†</sup> , gastrointestinální vaskulitida <sup>†</sup>
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		
Časté	hepatitida <sup>*m</sup>	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		
Velmi časté	vyrážka <sup>*n</sup> , svědění	vyrážka <sup>o</sup> , suchá kůže
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		
Velmi časté	artralgie*	
Časté	myalgie	
Méně časté	imunitně podmíněná artritida, polymyalgia rheumatica, imunitně podmíněná myozitida	imunitně podmíněná artritida, myozitida <sup>†</sup>
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		
Méně časté	nefritida <sup>*p</sup>	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		
Velmi časté	pyrexie	pyrexie
Časté	zimnice	
Méně časté		syndrom systémové zánětlivé odpovědi <sup>†</sup>
<b>Vyšetření</b>		
Velmi časté	zvýšená hladina aminotransferáz <sup>q</sup>	zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>		
Časté	reakce související s infuzí <sup>*r</sup>	

- <sup>†</sup> Zahrnuje příhody identifikované z jiných klinických studií u pacientů se solidními nádory, kteří dostávali dostarlimab v kombinaci s různými typy protinádorových terapií.
- <sup>\*</sup> Viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“.
- <sup>a</sup> Zahrnuje anémii a autoimunitní hemolytickou anémii
- <sup>b</sup> Zahrnuje hypotyreózu a autoimunitní hypotyreózu
- <sup>c</sup> Zahrnuje tyreoiditidu a autoimunitní tyreoiditidu
- <sup>d</sup> Zahrnuje hypofyzitidu a lymfocytární hypofyzitidu
- <sup>e</sup> Zahrnuje hypotyreózu a imunitně podmíněnou hypotyreózu
- <sup>f</sup> Zahrnuje Guillainův-Barrého syndrom a demyelinizační polyneuropatií
- <sup>g</sup> Zahrnuje uveitidu a iridocyclitidu
- <sup>h</sup> Zahrnuje myokarditidu a imunitně podmíněnou myokarditidu
- <sup>i</sup> Zahrnuje pneumonitidu, intersticiální plicní onemocnění a imunitně podmíněné plicní onemocnění
- <sup>j</sup> Zahrnuje kolitidu, enterokolitidu a imunitně podmíněnou enterokolitidu
- <sup>k</sup> Zahrnuje pankreatitidu a akutní pankreatitidu
- <sup>l</sup> Zahrnuje kolitidu a enteritidu
- <sup>m</sup> Zahrnuje hepatitidu, autoimunitní hepatitidu a jaterní cytolýzu
- <sup>n</sup> 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
- <sup>o</sup> Zahrnuje vyrážku a makulopapulózní vyrážku
- <sup>p</sup> Zahrnuje nefritidu a tubulointersticiální nefritidu
- <sup>q</sup> Zahrnuje zvýšené hodnoty aminotransferáz, alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy a zvýšení hodnot jaterních aminotransferáz bez jiné klinické příčiny
- <sup>r</sup> 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 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.

### 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 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. Současně 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. Z 241 pacientek léčených dostarlimabem v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem bylo 52,3 % mladších 65 let, 36,5 % bylo ve věku 65 až méně než 75 let a 11,2 % 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 protilátky - léčivo, ATC kód: L01FF07

### Mechanismus účinku

Dostarlimab je humanizovaná monoklonální protilátká (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 myší 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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, progrese 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 37 měsíců bylo 27 z 245 pacientek randomizovaných do skupiny s dostarlimabem v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem na léčbě déle než 3 roky (datum ukončení sběru dat k 22. 9. 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  $\geq 10\%$  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  $\geq 6$  měsíců po dokončení léčby (první rekurrence). 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 progrese (PFS), které zkoušející posuzovali podle kritérií RECIST 1.1 u pacientek s primárně pokročilým či rekurentním karcinomem endometria s dMMR/MSI-H a u všech pacientek (celková populace) s primárně pokročilým či rekurentním karcinomem endometria, a jednak celkové přežití (OS) u všech pacientek (celková populace) s primárně pokročilým či rekurentním karcinomem endometria.

Účinnost byla ve studii RUBY hodnocena celkem u 494 pacientek s karcinomem endometria. Výchozí demografické parametry a charakteristiky byly následující: medián věku 65 let (38 % ve věku 65 až 74 let a 13 % ve věku 75 let a starší); 77 % bělošky, 12 % černošky, 3 % Asijky; skóre PS dle ECOG 0 (63 %) nebo 1 (37 %); primární karcinom ve stadiu III 19 %, primární karcinom ve stadiu IV 34 %, rekurentní karcinom endometria 48 %; endometroidní karcinom 55 %, smíšený karcinom 4 %, karcinosarkom 9 %, světlobuněčný karcinom 3 %, serózní karcinom 21 %, jiné 8 %; předchozí chirurgická léčba 91 %, předchozí radioterapie 28 %, předchozí protinádorová léčba 20 %.

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 a 2. PFS je prezentován v primární analýze s mediánem následného sledování 25 měsíců. Výsledky OS vycházejí z druhé průběžné analýzy s mediánem doby sledování 37 měsíců. Dostarlimab v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem prokázal statisticky významné zlepšení PFS podle zkoušejícího (dMMR/MSI-H a celková populace) a OS (celková populace) oproti skupině s placebem v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem.

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

Cílový parametr	Celková populace		Populace s dMMR/MSI-H	
	Dostarlimab + karboplatina-paklitaxel (n=245)	Placebo + karboplatina-paklitaxel (n=249)	Dostarlimab + karboplatina-paklitaxel (n = 53)	Placebo + karboplatina-paklitaxel (n = 65)
<b>Přežití bez progrese (PFS)<sup>a</sup></b>				
Medián v měsících (95% CI) <sup>b</sup>	11,8 (9,6; 17,1)	7,9 (7,6; 9,5)	Nedosaženo (11,8; NR)	7,7 (5,6; 9,7)

Počet pacientek (%) s příhodou	135 (55,1)	177 (71,1)	19 (35,8)	47 (72,3)
Poměr rizik (95% CI) <sup>c</sup>	0,64 (0,51; 0,80)		0,28 (0,16; 0,50)	
p-hodnota <sup>d</sup>	<0,0001		< 0,0001	
<b>Celkové přežití (OS)<sup>e, f</sup></b>				
Medián v měsících (95% CI) <sup>b</sup>	44,6 (32,6; NR)	28,2 (22,1; 35,6)	Nedosaženo (NR, NR)	31,4 (20,3; NR)
Počet pacientek (%) s příhodou	109 (44,5)	144 (57,8)	12 (22,6)	35 (53,8)
Poměr rizik (95% CI) <sup>c</sup>	0,69 (0,54; 0,89)		0,32 (0,17; 0,63)	
P-hodnota	0,0020		NA <sup>g</sup>	
<b>Míra objektivní odpovědi (ORR)<sup>h</sup></b>				
ORR, n (%) (95% CI)	149 (70,3) (63,6; 76,3)	142 (64,8) (58,1; 71,2)	38 (77,6) (63,4; 88,2)	40 (69,0) (55,5; 80,5)
<b>Délka trvání odpovědi (DOR)<sup>h, i</sup></b>				
Medián v měsících (95% CI) <sup>b</sup>	10,6 (8,2; 17,6)	6,2 (4,4; 6,7)	Nedosaženo (10,1; NR)	5,4 (3,9; 8,1)

CI: interval spolehlivosti; NA = neuplatňuje se; NR = nedosaženo

<sup>a</sup> Medián následného sledování 25 měsíců (ukončení sběru dat k 28. 9. 2022).

<sup>b</sup> Brookmeyerovou a Crowleyho metodou.

<sup>c</sup> Na základě stratifikovaného Coxova regresního modelu.

<sup>d</sup> Jednostranná p-hodnota na základě stratifikovaného log-rank testu.

<sup>e</sup> OS je primárním cílovým parametrem pouze pro celou populaci.

<sup>f</sup> Medián následného sledování 37 měsíců (ukončení sběru dat k 22.9.2023).

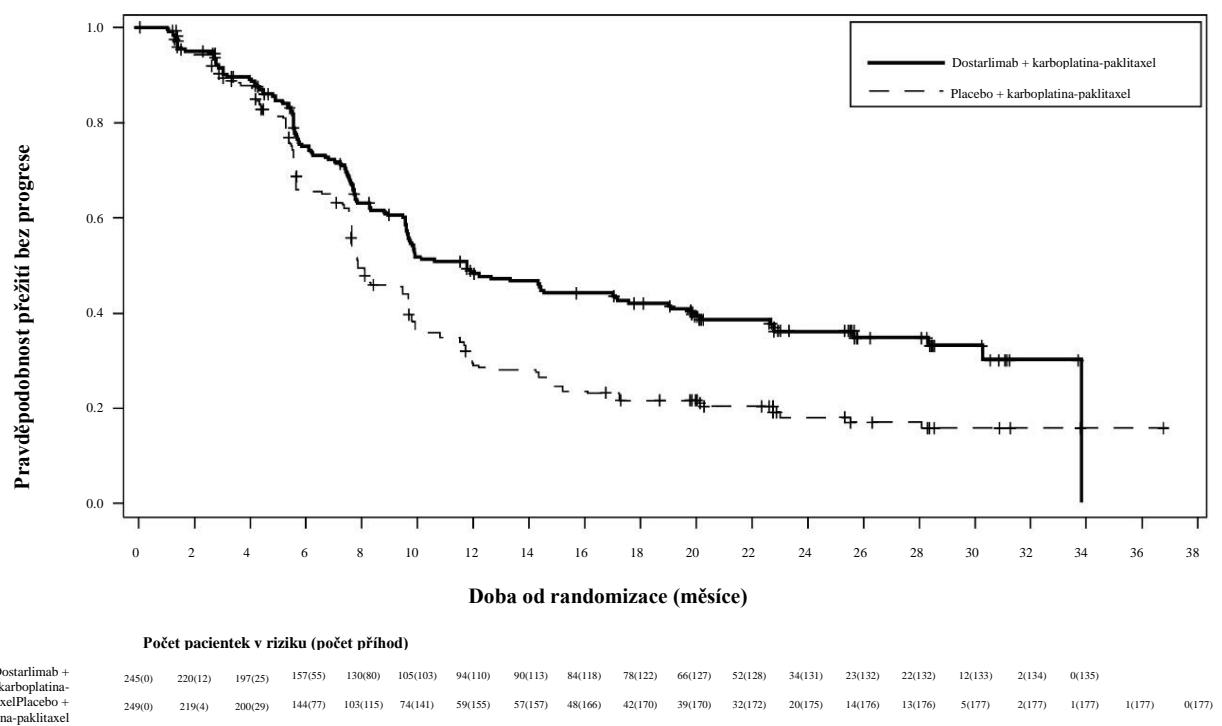
<sup>g</sup> Není statisticky signifikantní, neboť v populaci s dMMR/MSI-H se testování hypotéz pro celkové přežití neprovádělo.

<sup>h</sup> Hodnoceno zkoušejícím podle RECIST v1.1.

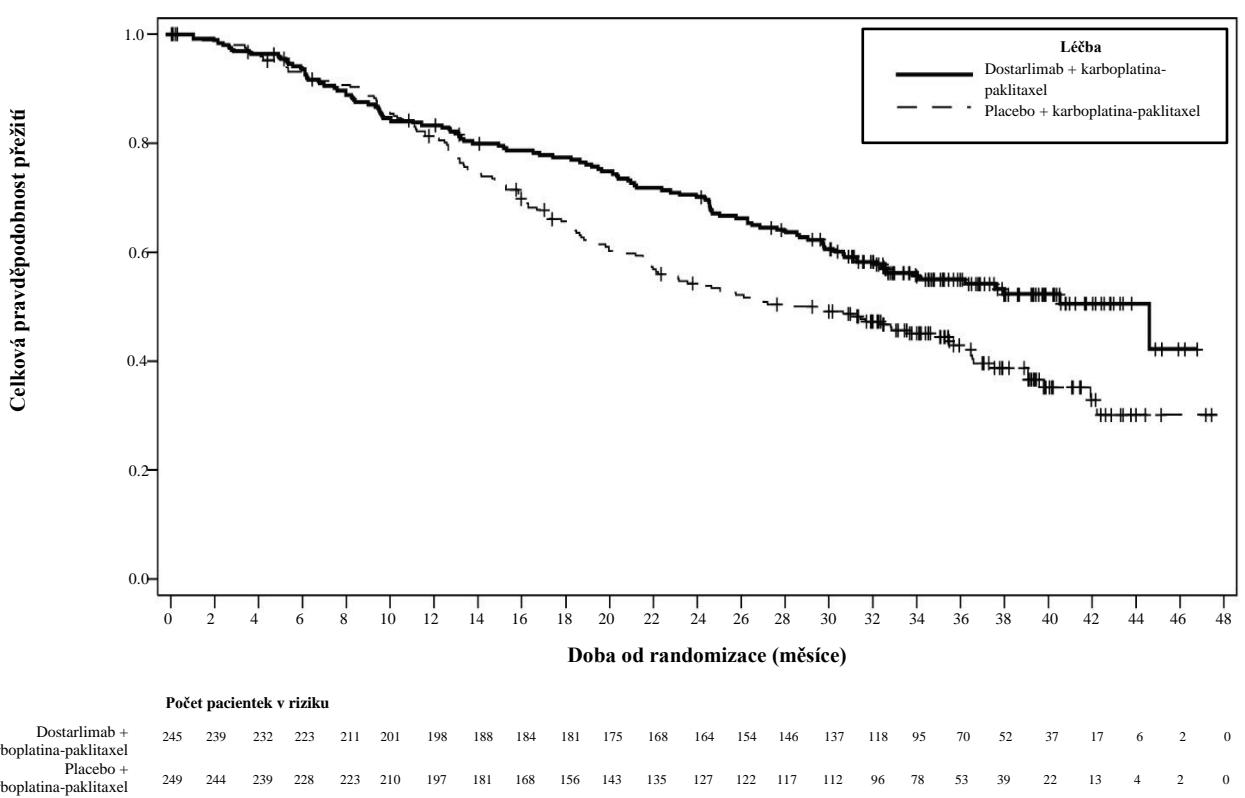
<sup>i</sup> U pacientek s částečnou nebo úplnou odpovědí.

Předem specifikované explorační analýzy PFS a OS byly provedeny u pacientek s endometriálním karcinomem s proficientní opravou nesprávného párování bází (MMRp) / mikrosatelitní stabilitou (MSS) (n = 376). PFS HR byla 0,76 (95% CI: 0,59; 0,98) s mediánem PFS 9,9 měsíce pro dostarlimab s karboplatinou a paklitaxelem (n = 192) oproti 7,9 měsíce pro placebo s karboplatinou a paklitaxelem (n = 184) (ukončení sběru dat k 28.9.2022). HR pro celkové přežití (OS) bylo 0,79 (95% CI: 0,60–1,04) s mediánem celkového přežití 34 měsíců pro dostarlimab v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem oproti 27 měsícům pro placebo v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem (ukončení sběru dat k 22.9.2023).

**Obrázek 1. Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese dle hodnocení zkoušejících u všech pacientek (celková populace) s karcinomem endometria (studie RUBY)**



**Obrázek 2. Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití u všech pacientek (celková populace) s karcinomem endometria (RUBY studie)**



*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 nepřijatelné toxicity nebo progrese 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 liniu 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 čtyř 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) <sup>a</sup>
<b>Výskyt objektivní léčebné odpovědi (ORR)</b>	
ORR n (%) (95% CI)	65 (45,5) (37,1; 54,0)
Kompletní odpověď n (%)	23 (16,1)
Částečná odpověď n (%)	42 (29,4)

Cílový parametr	Výsledky (n = 143) <sup>a</sup>
<b>Trvání léčebné odpovědi (DOR)<sup>b</sup></b>	
Medián v měsících	Nedosažen
Pacientky s trváním ≥ 12 měsíců, n (%)	52 (80,0)
Pacientky s trváním ≥ 24 měsíců, n (%)	29 (44,6)
<b>Míra kontroly onemocnění (DCR)<sup>c</sup></b>	
DCR n (%) (95% CI)	86 (60,1) (51,6; 68,2)

CI: interval spolehlivosti

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

<sup>b</sup> U pacientek s částečnou nebo kompletní odpovědí.

<sup>c</sup> 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 odškodnění 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 odhadování absorpcie 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 lyzozomy na oligopeptidy, aminokyseliny a oligosacharidy. Produkty rozpadu jsou eliminovány renální exkrecí nebo vraceny 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/nelinearity

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 opakováném podání prováděných po dobu až 3 měsíců u makáků 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 opakováném 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 láték**

Dihydrát natrium-citrátu (E 331)  
Monohydrát kyseliny citronové (E 330)  
Arginin-hydrochlorid  
Chlorid sodný  
Polysorbát 80 (E 433)  
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

Pareenterální léčivé přípravky je třeba před podáním vizuálně zkontolovat, 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. 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 nařízení do ukončení infuze. Pokud byl zředěný roztok uchováván v chladničce, musí být jeho teplota před podáním vyrovnaná 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 0,22 mikronový 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**

25. 4. 2025

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