

KISA ÜRÜN BİLGİSİ



Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

JEMPERLİ 500 mg/10 mL infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

10 mL'lik infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon, 500 mg dostarlimab içerir.

Her bir mL'de infüzyon için konsantre çözelti, 50 mg dostarlimab içerir.

Dostarlimab, memeli Çin hamsteri over (CHO) hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen, anti-programlanmış hücre ölümü proteini-1 (PD-1) immünoglobulin G4 (IgG4) insanlaştırılmış monoklonal bir antikordur (mAb).

Yardımcı maddeler:

Trisodyum sitrat dihidrat:	66,80 mg
Sodyum klorür:	18,11 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti (steril konsantre).

Berrak ila hafif opalesan renksiz ila sarı renk arası çözeltidir, esas olarak görünür parçacıklar içermez.

İnfüzyon için konsantre çözeltinin pH değeri yaklaşık 6'dır ve ozmolalitesi yaklaşık 300 mOsm/kg'dır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

JEMPERLİ, karboplatin ve paklitaksel ile kombinasyon halinde, sistemik tedaviye aday, uyumsuzluk onarım eksikliği (dMMR)/mikrosatellit instabilitesi yüksek (MSI-H) olan yeni tanı evre IV veya nüks gelişen endometriyal kanserli (EK) yetişkin hastaların tedavisinde endikedir. Adjuvan tedavi kullanıldıysa bu dönemdeki platin bazlı kemoterapi bitişinden en az 6 ay geçmiş olmalıdır. JEMPERLİ'nin bu endikasyonda maksimum kullanım süresi 3 yıldır.



JEMPERLİ, monoterapi olarak, nüks veya metastatik dönemde en az bir sıra platin içeren bir tedavi esnasında veya sonrasında progrese olan, uyumsuzluk onarım eksikliği (dMMR)/mikrosatellit instabilitesi yüksek (MSI-H) ileri evre endometriyal kanserli yetişkin hastaların tedavisinde endikedir. JEMPERLİ'nin bu endikasyondaki maksimum kullanım süresi 2 yıldır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Kanser tedavisinde deneyimli uzman doktorlar tarafından tedavi başlatılmalı ve denetlenmelidir.

dMMR/MSI-H tümör durumunun tanımlanması, immünohistokimya (IHC), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya yeni nesil sekans (NGS) gibi onaylanmış bir test yöntemi kullanılarak belirlenmelidir (çalışmalarda kullanılan testler hakkında bilgi için bkz. Bölüm 5.1).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Karboplatin ve paklitaksel ile kombinasyon halinde JEMPERLİ

JEMPERLİ, karboplatin ve paklitaksel ile kombinasyon halinde uygulandığında, kombinasyon ürünlerine ait tüm Kısa Ürün Bilgilerine bakınız (ayrıca bkz. Bölüm 5.1).

Önerilen doz, 6 siklus boyunca her 3 haftada bir karboplatin ve paklitaksel ile kombinasyon halinde her 3 haftada bir 500 mg dostarlimab, ardından sonraki tüm sikluslarda her 6 haftada bir monoterapi olarak 1000 mg dostarlimabdır.

Karboplatin ve paklitaksel ile kombinasyon halinde JEMPERLİ'nin dozaj rejimi Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Karboplatin ve paklitaksel ile kombinasyon halinde JEMPERLİ'nin dozaj rejimi

	Karboplatin ve paklitaksel ile kombinasyon halinde her 3 haftada bir 500 mg (1 siklus = 3 hafta)						Hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar monoterapi olarak her 6 haftada bir (Q6W) 1000 mg (1 siklus = 6 hafta)			
Siklus	1. Siklus	2. Siklus	3. Siklus	4. Siklus	5. Siklus	6. Siklus	7. Siklus	8. Siklus	9. Siklus	Q6W dozlamaya devam edilir
Hafta	1	4	7	10	13	16	19	25	31	

6. Siklus ile 7. Siklus arasında 3 hafta

^a Dostarlimabı aynı gün karboplatin ve paklitakselden önce uygulayınız.

Dostarlimab uygulaması, hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar veya 3 yıllık bir süre boyunca önerilen programa göre devam etmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Monoterapi olarak JEMPERLİ

Monoterapi olarak önerilen doz, 4 siklus boyunca her 3 haftada bir 500 mg dostarlimab, ardından sonraki tüm sikluslarda her 6 haftada bir 1000 mg'dır.



Monoterapi olarak JEMPERLİ'nin dozaj rejimi Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2 Monoterapi olarak JEMPERLİ'nin dozaj rejimi

	Her 3 haftada bir 500 mg (1 siklus = 3 hafta)				Hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar her 6 haftada bir (Q6W) 1000 mg (1 Siklus = 6 hafta)			
Siklus	1. Siklus	2. Siklus	3. Siklus	4. Siklus	5. Siklus	6. Siklus	7. Siklus	Q6W dozlamaya devam edilir
Hafta	1	4	7	10	13	19	25	

4. Siklus ile 5. Siklus arasında 3 hafta

Dostarlimab uygulaması, hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar önerilen programa göre devam etmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Doz değişiklikleri

Dozun azaltılması önerilmez. Bireysel güvenlik ve tolere edilebilirliğe bağlı olarak dozajın geciktirilmesi veya kesilmesi gerekebilir. Advers reaksiyonları tedavi etmek için önerilen değişiklikler Tablo 3'te verilmiştir.

İmmün-ilişkili advers reaksiyonların ve infüzyon-ilişkili reaksiyonların tedavisine ilişkin ayrıntılı talimatlar Bölüm 4.4'te açıklanmıştır.

Tablo 3 JEMPERLİ için önerilen doz değişiklikleri

İmmün-ilişkili advers reaksiyonlar	Şiddet derecesi ^a	Doz değişikliği
Kolit	2 veya 3	Doz uygulaması durdurulur. Toksikite Derece 0 veya 1'e düzeldiğinde doz uygulaması yeniden başlatılır.
	4	Kalıcı olarak sonlandırılır.
Hepatit	AST ^b veya ALT ^c > 3 ve 5 × ULN ^d ye kadar veya total bilirubin > 1,5 ve 3 × ULN'ye kadar olan Derece 2	Doz uygulaması durdurulur. Toksikite Derece 0 veya 1'e düzeldiğinde doz uygulaması yeniden başlatılır.
	AST veya ALT > 5 × ULN veya toplam bilirubin > 3 × ULN olan Derece ≥ 3	Kalıcı olarak sonlandırılır (aşağıdaki istisnaya bakınız) ^e .
Tip 1 diyabet (T1DM)	3 veya 4 (hiperglisemi)	Doz uygulaması durdurulur. Uygun şekilde kontrol altına alınan, klinik ve metabolik açıdan stabil hastalarda doz uygulaması yeniden başlatılır.



Tablo 3 JEMPERLİ için önerilen doz değişiklikleri

İmmün-ilişkili advers reaksiyonlar	Şiddet derecesi ^a	Doz değişikliği
Hipofizit veya adrenal yetmezlik	2, 3 veya 4	Doz uygulaması durdurulur. Toksikite Derece 0 veya 1'e düzeldiğinde doz uygulaması yeniden başlatılır. Yeterli hormon tedavisi alınırken hastalığın tekrarlaması veya kötüleşmesi durumunda kalıcı olarak tedavi sonlandırılır.
Hipotiroidizm veya hipertiroidizm	3 veya 4	Doz uygulaması durdurulur. Toksikite Derece 0 veya 1'e düzeldiğinde doz uygulaması yeniden başlatılır.
Pnömoni	2	Doz uygulaması durdurulur. Toksikite Derece 0 veya 1'e düzeldiğinde doz uygulaması yeniden başlatılır. Derece 2 tekrarlarsa, kalıcı olarak sonlandırılır.
	3 veya 4	Kalıcı olarak sonlandırılır.
Nefrit	2	Doz uygulaması durdurulur. Toksikite Derece 0 veya 1'e düzeldiğinde doz uygulaması yeniden başlatılır.
	3 veya 4	Kalıcı olarak sonlandırılır.
Eksfoliyatif dermatolojik durumlar (örn. Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç döküntüsü (DRESS))	Şüpheli	Herhangi bir derecede doz uygulaması durdurulur. Doğrulanmazsa ve toksisite Derece 0 veya 1'e düzeldiğinde doz uygulaması yeniden başlatılır.
	Doğrulanmış	Kalıcı olarak sonlandırılır.
Miyokardit	2, 3 veya 4	Kalıcı olarak sonlandırılır.
Şiddetli nörolojik toksisiteler (miyastenik sendrom/ myastenia gravis, Guillain-Barré sendromu, ensefalit, transvers miyelit)	2, 3 veya 4	Kalıcı olarak sonlandırılır.



Tablo 3 JEMPERLİ için önerilen doz değişiklikleri

İmmün-ilişkili advers reaksiyonlar	Şiddet derecesi ^a	Doz değişikliği
İmmün-ilişkili diğer advers reaksiyonlar (miyozit, sarkoidoz, otoimmün hemolitik anemi, pankreatit, iridosiklit, üveit, diyabetik ketoasidoz, artralji, solid organ transplant reddi, graft-versus-host hastalığı dahil ancak bunlarla sınırlı değildir)	3	Doz uygulaması durdurulur. Toksisite Derece 0 veya 1'e düzeldiğinde doz uygulaması yeniden başlatılır.
	4	Kalıcı olarak sonlandırılır.
İmmün-ilişkili advers reaksiyonların ≤ Derece 1'e kadar düzeldikten sonra tekrarlaması (pnömoni hariç, yukarıya bakınız)	3 veya 4	Kalıcı olarak sonlandırılır.
Diğer advers reaksiyonlar	Şiddet derecesi ^a	Doz değişikliği
İnfüzyon-ilişkili reaksiyonlar	2	Doz uygulaması durdurulur. Durdurulduktan sonraki 1 saat içinde düzelerse ilk infüzyon hızının %50'si ile yeniden başlatılabilir veya premedikasyonla semptomlar düzeldiğinde yeniden başlatılabilir. Yeterli premedikasyonla Derece 2 tekrarlanırsa, kalıcı olarak sonlandırılır.
	3 veya 4	Kalıcı olarak sonlandırılır.

^a Toksisite, Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) sürüm 5.0'a göre derecelendirilmiştir.

^b AST = aspartat aminotransferaz

^c ALT = alanin aminotransferaz

^d ULN = normalin üst sınırı

^e Tedaviye AST veya ALT'si Derece 2 seviyesindeyken başlayan karaciğer metastazlı hastalarda, AST veya ALT'nin başlangıca göre $\geq$ %50 artması ve en az 1 hafta sürmesi halinde tedavi kesilmelidir.

Hasta Uyarı Kartı

JEMPERLİ reçete eden tüm doktorlar, hastaları Hasta Uyarı Kartı hakkında bilgilendirmeli ve immün-ilişkili herhangi bir advers reaksiyon semptomu yaşamaları durumunda ne yapmaları gerektiğini açıklamalıdır (ayrıca bkz. Kullanma Talimatı). Doktor her hastaya Hasta Uyarı Kartını verecektir.



Uygulama şekli:

JEMPERLİ yalnızca intravenöz infüzyon içindir. JEMPERLİ, intravenöz infüzyon pompası kullanılarak 30 dakika boyunca intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmalıdır.

JEMPERLİ intravenöz puşe veya bolus enjeksiyon yoluyla uygulanmamalıdır.

JEMPERLİ'nin uygulanmadan önce seyreltilmesine ilişkin talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği**

Hafif veya orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmemektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği veya son evre böbrek hastalığı olan ve diyalize giren hastalarla ilgili sınırlı veri bulunmaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmemektedir. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili sınırlı veri bulunmaktadır ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon

JEMPERLİ'nin güvenliliği ve etkililiği çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda belirlenmemiştir. Hiçbir veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalarda doz ayarlaması önerilmemektedir. 75 yaş ve üzeri hastalarda dostarlimab ile ilgili sınırlı klinik veri bulunmaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

43 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

44 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Takip Edilebilirlik**

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğini sağlamak için hastaya uygulanan ürünün ticari adı ve seri numarası hasta dosyasına mutlaka açıkça kaydedilmelidir.

İmmün-ilişkili advers reaksiyonlar

Dostarlimab da dahil olmak üzere, programlanmış hücre ölümü proteini-1/programlanmış ölüm-ligandı 1 (PD-1/PD-L1) yolağını bloke eden antikorlarla tedavi edilen hastalarda şiddetli veya ölümcül olabilen immün-ilişkili advers reaksiyonlar ortaya çıkabilir. İmmün-ilişkili advers reaksiyonlar genellikle PD-1/PD-L1 bloke edici antikorlarla tedavi sırasında ortaya çıkarken, semptomlar tedavinin kesilmesinden sonra da ortaya çıkabilir. İmmün-ilişkili advers reaksiyonlar herhangi bir organ veya dokuda meydana gelebilir ve aynı anda birden fazla vücut sistemini etkileyebilir. Bu bölümde sıralanan immün-ilişkili önemli advers reaksiyonlar, immün-ilişkili olası tüm şiddetli ve ölümcül reaksiyonları kapsamamaktadır.



PD-1/PD-L1 bloke edici antikorların güvenli kullanımını sağlamak için immün-ilişkili advers reaksiyonların erken belirlenmesi ve kontrol altına alınması gereklidir. Hastalar immün-ilişkili advers reaksiyonların semptomları ve belirtileri açısından izlenmelidir. Karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri de dahil olmak üzere hematolojik ve klinik kimya, tedavi başlangıcında ve tedavi sırasında belirli aralıklarla değerlendirilmelidir. İmmün-ilişkili olduğundan şüphelenilen advers reaksiyonlar için, uzman konsültasyonu da dahil olmak üzere yeterli değerlendirme sağlanmalıdır.

Advers reaksiyonun şiddetine bağlı olarak dostarlimab tedavisi durdurulmalı veya kalıcı olarak sonlandırılmalıdır ve kortikosteroidler (1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri) veya başka uygun tedavi uygulanmalıdır (aşağıya ve bölüm 4.2'ye bakınız). Derece ≤ 1 'e düzelme olduğunda, kortikosteroid azaltımına yavaş yavaş başlanmalı ve 1 ay veya daha uzun süre devam edilmelidir. İmmün-ilişkili advers reaksiyonları kortikosteroid kullanımı ile kontrol edilemeyen hastalarda yapılan klinik çalışmalardan elde edilen sınırlı verilere dayanarak diğer sistemik immünoşüpresanların uygulanması düşünülebilir. Endokrinopatiler için hormon replasman tedavisi gerektiği gibi başlatılmalıdır.

Replasman hormonları ile kontrol edilen endokrinopatiler hariç ve Tablo 3'te aksi belirtilmedikçe, tekrarlayan herhangi bir Derece 3 immün-ilişkili advers reaksiyon ve herhangi bir Derece 4 immün-ilişkili advers reaksiyon toksisitesi için dostarlimab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.

İmmün-ilişkili pnömoni

Dostarlimab alan hastalarda pnömoni bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar pnömoni belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. Şüphelenilen pnömoni, radyografik görüntüleme ile doğrulanmalı ve diğer nedenler dışlanmalıdır. Hastalar dostarlimab tedavi değişiklikleri ve kortikosteroidlerle tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

İmmün-ilişkili kolit

Dostarlimab immün-ilişkili kolite neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar kolit belirti ve semptomları açısından izlenmeli ve dostarlimab tedavi değişiklikleri, ishal önleyici ajanlar ve kortikosteroidler ile tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

İmmün-ilişkili hepatit

Dostarlimab immün-ilişkili hepatite neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, klinik değerlendirmeye dayalı olarak karaciğer fonksiyonundaki değişiklikler açısından endike olduğu şekilde belirli aralıklarla izlenmeli ve dostarlimab tedavi değişiklikleri ve kortikosteroidlerle tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

İmmün-ilişkili endokrinopatiler

Dostarlimab alan hastalarda hipotiroidizm, hipertiroidizm, tiroidit, hipofizit, tip 1 diyabet, diyabetik ketoasidoz ve adrenal yetmezlik dahil olmak üzere immün-ilişkili endokrinopatiler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Hipotiroidizm ve hipertiroidizm

Dostarlimab alan hastalarda immün-ilişkili hipotiroidizm ve hipertiroidizm (tiroidit dahil) meydana gelmiştir ve hipotiroidizm, hipertiroidizmi takip edebilir. Hastalar, tedaviden önce ve tedavi sırasında belirli aralıklarla ve klinik değerlendirmeye göre endike olduğu şekilde



anormal tiroid fonksiyon testleri açısından izlenmelidir. İmmün-ilişkili hipotiroidizm ve hipertiroidizm (tiroidit dahil), Bölüm 4.2'de önerildiği şekilde tedavi edilmelidir.

Adrenal yetmezlik

Dostarlimab alan hastalarda immün-ilişkili adrenal yetmezlik ortaya çıkmıştır. Hastalar adrenal yetmezliğin klinik belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. Semptomatik adrenal yetmezlik için hastalar Bölüm 4.2'de önerildiği şekilde tedavi edilmelidir.

İmmün-ilişkili nefrit

Dostarlimab immün-ilişkili nefrite neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar böbrek fonksiyonundaki değişiklikler açısından izlenmeli ve dostarlimab tedavi değişiklikleri ve kortikosteroidler ile tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

İmmün-ilişkili döküntü

Pemfigoid de dahil olmak üzere dostarlimab alan hastalarda immün-ilişkili döküntüler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar döküntü belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. Eksfoliyatif dermatolojik durumlar Bölüm 4.2'de önerildiği şekilde tedavi edilmelidir. PD-1 inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda Stevens-Johnson Sendromu (SJS) veya toksik epidermal nekroliz (TEN) olayları bildirilmiştir.

Diğer immün uyarıcı antikanser ajanlar ile daha önce yapılan tedavide şiddetli veya hayatı tehdit eden deri advers reaksiyonu yaşayan bir hastada dostarlimab kullanımı düşünülürken dikkatli olunmalıdır.

İmmün-ilişkili artralji

Dostarlimab alan hastalarda immün-ilişkili artralji bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar artraljinin belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. İmmün-ilişkili artralji şüphesi doğrulanmalı ve diğer nedenler dışlanmalıdır. Hastalar dostarlimab tedavi değişiklikleri ve kortikosteroidlerle tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Diğer immün-ilişkili advers reaksiyonlar

Dostarlimabın etki mekanizması göz önüne alındığında, potansiyel olarak ciddi olaylar da dahil olmak üzere (örn. miyozit, miyokardit, ensefalit, demiyelinizan nöropati [Guillain Barré sendromu dahil], sarkoidoz) diğer potansiyel immün-ilişkili advers reaksiyonlar meydana gelebilir. Klinik çalışmalarda monoterapi olarak dostarlimab ile tedavi edilen hastaların %1'inden azında bildirilen klinik olarak anlamlı immün-ilişkili advers reaksiyonlar arasında ensefalit, otoimmün hemolitik anemi, pankreatit, iridosiklit ve üveit yer almaktadır. Hastalar immün-ilişkili advers reaksiyonların belirti ve semptomları açısından izlenmeli ve Bölüm 4.2'de açıklandığı şekilde tedavi edilmelidir. PD-1 inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası ortamda solid organ nakli reddi bildirilmiştir. Dostarlimab tedavisi, solid organ nakli alıcılarında organ reddi riskini artırabilir. Bu hastalarda olası organ reddi riskine karşı dostarlimab tedavisinin faydası dikkate alınmalıdır.

PD-1/PD-L1 bloke edici antikorla tedavi edilmeden önce veya sonra allojenik hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) alan hastalarda ölümcül ve diğer ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Nakil ilişkili komplikasyonlar arasında hiper akut graft-versus-host hastalığı (GvHD), akut GvHD, kronik GvHD, azaltılmış yoğunluklu koşullandırma sonrasında hepatik veno-okluzif hastalık ve steroid gerektiren febril sendrom (belirlenmiş bir bulaşıcı nedeni olmadan)



yer alır. Bu komplikasyonlar, PD-1/PD-L1 blokajı ile allojenik HSCT arasındaki müdahaleci tedaviye rağmen ortaya çıkabilir. Nakil ilişkili komplikasyon belirtileri açısından hastaları yakından takip ediniz ve derhal müdahale ediniz. Allojenik HSCT'den önce veya sonra PD-1/PD-L1 bloke edici antikorla tedavinin fayda ve risklerini değerlendiriniz.

İnfüzyon-ilişkili reaksiyonlar

Dostarlimab şiddetli olabilen infüzyon-ilişkili reaksiyonlara neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Şiddetli (Derece 3) veya hayatı tehdit eden (Derece 4) infüzyon-ilişkili reaksiyonlarda, infüzyon durdurulmalı ve tedavi kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Klinik çalışmaların dışında tutulan hastalar

Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG) başlangıç performans puanı (PS) ≥ 2 olan; kontrol edilemeyen merkezi sinir sistemi metastazları veya karsinomatöz menenjit; son 2 yıl içindeki diğer maligniteler; immün yetmezlik veya 7 gün içinde immünsüpresif tedavi almak; aktif HIV, hepatit B veya hepatit C enfeksiyonu; son 2 yıl içinde replasman tedavisi hariç sistemik tedavi gerektiren aktif otoimmün hastalık; interstisyel akciğer hastalığı öyküsü veya 14 gün içinde canlı aşı uygulanmış hastalar GARNET çalışmasına dahil edilmemiştir.

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani esasında "sodyum içermez".

45 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Dostarlimab gibi monoklonal antikorlar (mAb), sitokrom P450 veya aktif madde taşıyıcıları için substrat değildir. Dostarlimab bir sitokin değildir ve sitokin modülatörü olması olası değildir. Ayrıca dostarlimabın küçük molekülü aktif maddelerle farmakokinetik (FK) etkileşimi beklenmemektedir. Antikorlar için lizozom degradasyonunun non-spesifik klirensinin aracılık ettiği etkileşime dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

46 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Dostarlimab'ın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. JEMPERLİ doktorunuz tarafından özel olarak önerilmedikçe gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, dostarlimab tedavisi sırasında ve son dostarlimab dozundan sonraki 4 aya kadar etkili doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.



Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda dostarlimab kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır veya sınırlı miktardadır. Etki mekanizmasına bağlı olarak dostarlimab, gebelik sırasında uygulandığında fetal zararlı farmakolojik etkilere neden olabilir.

Dostarlimab ile hayvan üreme ve gelişim çalışmaları yapılmamıştır; ancak PD-1/PD-L1 yolağının inhibisyonu, gelişmekte olan fetüsün immün aracılı ret riskinin artmasına ve bunun sonucunda fetal ölüme yol açabilir (bkz. Bölüm 5.3). İnsan immünoglobulinlerinin (IgG4) plasenta bariyerini geçtiği bilinmektedir ve bu nedenle bir IgG4 olan dostarlimabın anneden gelişmekte olan fetüse geçme olasılığı bulunmaktadır.

Gebelik sırasında ve etkili doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda JEMPERLİ'nin kullanılması önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Dostarlimab ve metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yeni doğanlara ve bebeklere yönelik risk göz ardı edilemez. JEMPERLİ emzirme döneminde kullanılmamalı ve son dostarlimab dozundan sonra en az 4 ay emzirmeden kaçınılmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Dostarlimab ile fertilite çalışmaları yapılmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

JEMPERLİ'nin araç kullanma ve makine kullanma yeteneği üzerinde hiçbir etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Dostarlimab en yaygın olarak immün-ilişkili advers reaksiyonlarla ilişkilidir. Şiddetli reaksiyonlar da dahil olmak üzere bunların çoğu, uygun tıbbi tedavinin başlatılmasını veya dostarlimabın kesilmesini takiben düzelmiştir (aşağıdaki "Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması" bölümüne bakınız).

Monoterapi olarak dostarlimab

İleri evre veya nükseden dMMR/MSI-H EK'si olan 153 hasta dahil olmak üzere, GARNET çalışmasında dostarlimab monoterapisi alan EK veya diğer ileri evre solid tümörü olan 605 hastada dostarlimabın güvenliliği değerlendirilmiştir. Hastalar, 4 siklus boyunca her 3 haftada bir 500 mg'lık dozları ve ardından sonraki tüm sikluslar için her 6 haftada bir 1000 mg'lık dozlar almıştır.

İleri evre veya nükseden solid tümörü olan hastalarda (N = 605), en sık görülen advers reaksiyonlar (> %10) anemi (%28,6), ishal (%26), bulantı (%25,8), kusma (%19), artralji (%17), kaşıntı (%14,2), döküntü (%13,2), ateş (%12,4), aspartat aminotransferaz artışı (%11,2) ve hipotiroidizmdir (%11,2). JEMPERLİ 38 hastada (%6,3) advers reaksiyonlar nedeniyle kalıcı olarak kesilmiştir; bunların çoğu immün-ilişkili olaylardır. Advers reaksiyonlar hastaların



%11,2'sinde ciddi olmak üzere en ciddi advers reaksiyonlar immün-ilişkili advers reaksiyonlardır (bkz. Bölüm 4.4).

GARNET çalışmasında (N=153) dMMR/MSI-H EK hastalarına yönelik güvenlik profili, Tablo 4'te sunulan genel monoterapi popülasyonunununkinden farklı değildir.

Karboplatin ve paklitaksel ile kombinasyon halinde dostarlimab

RUBY çalışmasında karboplatin ve paklitaksel ile kombinasyon halinde dostarlimab alan primer ileri evre veya nükseden EK'si olan 241 hastada dostarlimabın güvenliliği değerlendirilmiştir. Hastalara 6 siklus boyunca her 3 haftada bir 500 mg dostarlimab dozu ve ardından sonraki tüm sikluslarda her 6 haftada bir 1000 mg dozları verilmiştir.

Primer ileri evre veya nükseden EK'si olan hastalarda (N = 241), en yaygın görülen advers reaksiyonlar (>%10), döküntü (%22,8), makülopapüler döküntü (%14,1), hipotiroidizm (%14,1), alanin aminotransferaz artışı (%12,9), aspartat aminotransferaz artışı (%12), ateş (%12) ve kuru cilttir (%10,4). JEMPERLİ 12 hastada (%5) advers reaksiyonlar nedeniyle kalıcı olarak kesilmiştir; çoğu immün-ilişkili olaylardır. Advers reaksiyonlar hastaların %5,8'inde ciddi olmak üzere en ciddi advers reaksiyonlar immün-ilişkili advers reaksiyonlardır (bkz. Bölüm 4.4).

RUBY çalışmasında dMMR/MSI-H EK hastalarına (N=52) yönelik güvenlik profili, Tablo 4'te sunulan genel popülasyonunkinden (N=241) farklı değildir.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Dostarlimabın monoterapi olarak veya kemoterapi ile kombinasyon halinde kullanıldığı klinik çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfına ve sıklığa göre Tablo 4'te listelenmiştir. Dostarlimab monoterapi sütununda listelenen advers reaksiyonların sıklıkları, medyan 24 haftalık tedavi süresi boyunca dostarlimab monoterapisine maruz kalan GARNET çalışmasında ileri evre veya nükseden solid tümörü olan 605 hastada tanımlanan tüm nedenlere bağlı advers olay sıklığına dayanmaktadır (aralık: 1 hafta ila 229 hafta). Aksi belirtilmediği sürece, kemoterapi ile kombinasyon halinde dostarlimab sütununda listelenen advers reaksiyonların sıklıkları, medyan 43 haftalık tedavi süresi boyunca karboplatin ve paklitaksel ile kombinasyon halinde dostarlimaba maruz kalan RUBY çalışmasında primer ileri evre veya nükseden EK'si olan 241 hastada belirlenen tüm nedenlere bağlı advers olay sıklığına dayanmaktadır (aralık: 3 ila 151 hafta). Karboplatin ve paklitaksel ile kombinasyon halinde dostarlimab uygulandığında ek güvenlik bilgileri için kombinasyon ürünlerine ilişkin ilgili Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Monoterapi olarak dostarlimab veya tek başına uygulanan karboplatin veya paklitaksel ile meydana geldiği bilinen advers reaksiyonlar, bu tıbbi ürünler ile kombinasyon halinde tedavi sırasında, bu reaksiyonlar karboplatin ve paklitaksel ile kombinasyon halinde dostarlimab ile yapılan klinik çalışmalarda bildirilmemiş olsa bile ortaya çıkabilir. Bu reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve sıklığına göre sunulmuştur. Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).



Tablo 4 Dostarlimab ile tedavi edilen hastalarda advers reaksiyonlar

	Monoterapi olarak dostarlimab	Kemoterapi ile kombinasyon halinde dostarlimab
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		
Çok yaygın	Anemi ^a	
Endokrin hastalıkları		
Çok yaygın	Hipotiroidizm ^{*b}	Hipotiroidizm ^c
Yaygın	Hipertiroidizm*, adrenal yetmezlik*	Hipertiroidizm, adrenal yetmezlik
Yaygın olmayan	Tiroidit ^{*c} , hipofizit ^d	Tiroidit
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		
Yaygın olmayan	Tip 1 diyabet, diyabetik ketoasidoz	Tip 1 diyabet
Sinir sistemi hastalıkları		
Yaygın olmayan	Ensefalit, miyastenia gravis	Miyastenik sendrom ^f
Göz hastalıkları		
Yaygın olmayan	Üveit ^g	Üveit
Kardiyak hastalıklar		
Yaygın olmayan		Miyokardit ^h
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		
Yaygın	Pnömoni ^{*i}	Pnömoni
Gastrointestinal hastalıklar		
Çok yaygın	İshal, bulantı, kusma	
Yaygın	Kolit ^{*j} , pankreatit ^k , gastrit	Kolit ^l
Yaygın olmayan	Özofajit	Pankreatit, immün aracılı gastrit ^f , gastrointestinal vaskülit ^f
Hepato-bilier hastalıklar		
Yaygın	Hepatit ^{*m}	
Deri ve deri altı doku hastalıkları		
Çok yaygın	Döküntü ^{*n} , kaşıntı	Döküntü ^o , kuru cilt
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları		
Çok yaygın	Artralji [*]	
Yaygın	Miyalji	
Yaygın olmayan	İmmün aracılı artrit, polimiyalji romatika, immün aracılı miyozit	İmmün aracılı artrit, miyozit ^p
Böbrek ve idrar hastalıkları		
Yaygın olmayan	Nefrit ^{*q}	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		
Çok yaygın	Ateş	Ateş
Yaygın	Üşüme	



	Monoterapi olarak dostarlimab	Kemoterapi ile kombinasyon halinde dostarlimab
Yaygın olmayan		Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ^p
Araştırmalar		
Çok yaygın	Transaminazlarda artış ^f	Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı
Cerrahi ve tıbbi prosedürler		
Yaygın	İnfüzyon-ilişkili reaksiyon ^{*s}	

* ‘Seçilmiş advers reaksiyonlar ile ilgili açıklamalar’ bölümüne bakınız.

^a Anemi ve otoimmün hemolitik anemiyi içerir.

^b Hipotiroidizmi ve otoimmün hipotiroidizmi içerir.

^c Tiroidit ve otoimmün tiroiditi içerir.

^d Hipofizit ve lenfositik hipofiziti içerir

^e Hipotiroidizmi ve immün aracılı hipotiroidizmi içerir

^f Kombinasyon halinde dostarlimabın devam eden körlenmiş çalışmasından bildirilmiştir; tahmin edilen sıklık kategorisi

^g Üveit ve iridosiklit içerir.

^h Kombinasyon halinde dostarlimabın devam eden körlenmiş çalışmasından elde edilen miyokardit (kemoterapi ile kombinasyon) ve immün aracılı miyokarditi içerir; tahmin edilen sıklık kategorisi

ⁱ Pnömoni, interstisyel akciğer hastalığı ve immün aracılı akciğer hastalığını içerir.

^j Kolit, enterokolit ve immün aracılı enterokoliti içerir.

^k Pankreatit ve akut pankreatit içerir.

^l Kombinasyon halinde dostarlimabın devam eden çalışmasında bildirilen kolit (kemoterapi ile kombinasyon) ve enteriti içerir.

^m Hepatit, otoimmün hepatit ve hepatik sitolizi içerir.

ⁿ Döküntü, makülopapüler döküntü, eritem, maküler döküntü, kaşıntılı döküntü, eritematöz döküntü, papüler döküntü, eritema multiforme, cilt toksisitesi, ilaç döküntüsü, toksik cilt döküntüsü, eksfoliyatif döküntü ve pemfigoidi içerir.

^o Döküntü ve makülopapüler döküntüyü içerir.

^p Kombinasyon halinde dostarlimab ile devam eden çalışmada bildirilmiştir.

^q Nefrit ve tübulo-interstisyel nefriti içerir.

^r Transaminazlarda artışı, alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı ve hipertransaminazemiyi içerir.

^s İnfüzyon-ilişkili reaksiyon ve aşırı duyarlılığı içerir.

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklanması

Aşağıda açıklanan seçilmiş advers reaksiyonlar, EK’si veya diğer ileri evre solid tümörü olan hastalarda GARNET çalışmasında yer alan 605 hastadan oluşan kombine monoterapi güvenlilik veri tabanındaki dostarlimabın güvenliliğine dayanmaktadır. İmmün-ilişkili advers reaksiyonlar, Derece 2 ve üzeri olaylar olarak tanımlanmıştır; aşağıdaki sıklıklara Derece 1 olaylar dahil değildir. Bu advers reaksiyonlara ilişkin tedavi yönetim rehberleri Bölüm 4.2’de açıklanmıştır.

İmmün-ilişkili advers reaksiyonlar (bkz. Bölüm 4.4)

İmmün-ilişkili pnömoni

Derece 2 (%1,3), Derece 3 (%0,8) ve Derece 4 (%0,2) pnömoni dahil olmak üzere 14 hastada (%2,3) immün-ilişkili pnömoni meydana gelmiştir. Pnömoni 8 hastada (%1,3) dostarlimabın kesilmesine neden olmuştur.



Pnömoni gelişen 11 hastada (%78,6) sistemik kortikosteroidlere (prednizon $\geq$ 40 mg/gün veya eşdeğeri) ihtiyaç duyulmuştur. 11 hastada (%78,6) pnömoni düzelmiştir.

İmmün-ilişkili kolit

Derece 2 (%0,7) ve Derece 3 (%0,7) kolit dahil olmak üzere 8 hastada (%1,3) kolit meydana gelmiştir. Kolit hiçbir hastada dostarlimabın kesilmesine neden olmamıştır.

5 hastada (%62,5) sistemik kortikosteroidlere (prednizon $\geq$ 40 mg/gün veya eşdeğeri) ihtiyaç duyulmuştur. Kolit gelişen 5 hastada (%62,5) kolit düzelmiştir.

İmmün-ilişkili hepatit

Tamamı Derece 3 olmak üzere 3 hastada (%0,5) hepatit gelişmiştir. 2 hastada (%66,7) sistemik kortikosteroidlere (prednizon $\geq$ 40 mg/gün veya eşdeğeri) ihtiyaç duyulmuştur. Hepatit, 1 hastada (%0,2) dostarlimabın kesilmesine neden olmuştur ve 3 hastanın 2'sinde düzelmiştir.

İmmün aracılı endokrinopatiler

Tamamı Derece 2 olmak üzere 46 hastada (%7,6) hipotiroidizm gelişmiştir. Hipotiroidizm, dostarlimabın kesilmesine neden olmamıştır ve 17 hastada (%37) düzelmiştir.

Hipertiroidizm, Derece 2 (%2,1) ve Derece 3 (%0,2) dahil olmak üzere 14 hastada (%2,3) meydana gelmiştir. Hipertiroidizm dostarlimabın kesilmesine neden olmamıştır ve 10 hastada (%71,4) düzelmiştir.

Tamamı Derece 2 olmak üzere 3 hastada (%0,5) tiroidit gelişmiştir. Tiroidit olaylarının hiçbirisi düzelmemiştir; tiroidit nedeni ile dostarlimab kesintisi olmamıştır.

Derece 2 (%0,5) ve Derece 3 (%0,7) dahil olmak üzere 7 hastada (%1,2) adrenal yetmezlik meydana gelmiştir. Adrenal yetmezlik nedeniyle 1 hastada (%0,2) dostarlimab kesilmiştir ve 4 hastada (%57,1) düzelmiştir.

İmmün aracılı nefrit

Tübulointerstisyel nefrit dahil tamamı Derece 2 olmak üzere 3 hastada (%0,5) nefrit meydana gelmiştir. Nefrit yaşayan 2 hastada (%66,7) sistemik kortikosteroidlere (prednizon $\geq$ 40 mg/gün veya eşdeğeri) ihtiyaç duyulmuştur. Nefrit, 1 hastada (%0,2) dostarlimabın kesilmesine neden olmuştur ve 3 hastanın tamamında düzelmiştir.

İmmün-ilişkili döküntü

İmmün-ilişkili döküntü (döküntü, makülo-papüler döküntü, maküler döküntü, kaşıntılı döküntü, pemfigoid, ilaç döküntüsü, cilt toksisitesi, toksik cilt döküntüsü), dostarlimab alan 9 hastada (%1,5) Derece 3 dahil olmak üzere 31 hastada (%5,1) meydana gelmiştir. Döküntünün başlamasına kadar geçen medyan süre 57 gün (aralık: 2 gün ila 1485 gün) olmuştur. Döküntü yaşayan 9 hastada (%29) sistemik kortikosteroidlere (prednizon $\geq$ 40 mg/gün veya eşdeğeri) ihtiyaç duyulmuştur. Döküntü 1 hastada (%0,2) dostarlimabın kesilmesine neden olmuştur ve 24 hastada (%77,4) düzelmiştir.

İmmün-ilişkili artralji

İmmün-ilişkili artralji 34 hastada (%5,6) görülmüştür. Dostarlimab alan 5 hastada (%0,8) Derece 3 immün-ilişkili artralji bildirilmiştir. Artraljinin başlangıcına kadar geçen medyan süre



94,5 gün (aralık: 1 gün ila 840 gün) olmuştur. Artralji yaşayan 3 hastada (%8,8) sistemik kortikosteroidlere (prednizon $\geq$ 40 mg/gün veya eşdeğeri) ihtiyaç duyulmuştur. Artralji, 1 hastada (%0,2) dostarlimabın kesilmesine neden olmuştur ve artralji yaşayan 19 hastada (%55,9) düzelmiştir.

İnfüzyon-ilişkili reaksiyonlar

Derece 2 (%0,3) ve Derece 3 (%0,2) infüzyon-ilişkili reaksiyonlar dahil olmak üzere 6 hastada (%1) aşırı duyarlılığı da içeren infüzyon-ilişkili reaksiyonlar meydana gelmiştir. Tüm hastalarda infüzyon-ilişkili reaksiyonlar düzelmiştir.

İmmünojenisite

GARNET çalışmasında, dostarlimab alan 315 hastada anti-ilaç antikorları (ADA) test edilmiştir ve dostarlimab tedavisiyle ortaya çıkan ADA'ların insidansı %2,5 idi. Hastaların %1,3'ünde nötralize edici antikorlar tespit edilmiştir. Karboplatin ve paklitaksel ile birlikte uygulama, dostarlimabın immünojenitesini etkilememiştir. RUBY çalışmasında, karboplatin ve paklitaksel ile kombinasyon halinde dostarlimab ile tedavi edilen ve ADA'ların varlığı açısından değerlendirilebilen 225 hastada, dostarlimab tedavisi ile ortaya çıkan ADA veya tedavi ile ortaya çıkan nötralize edici antikor insidansı olmamıştır.

ADA gelişen hastalarda dostarlimabın etkililiğinin veya güvenliliğinin değiştiğine dair bir kanıt bulunmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon

Dostarlimab monoterapisi ile tedavi edilen 605 hastanın %51,6'sı 65 yaşın altında, %36,9'u 65 ila 75 yaşın altında ve %11,5'i 75 yaş ve üzerindedir. Yaşlı (65 yaş ve üzeri) ve genç hastalar (65 yaşından küçük) arasında güvenlik açısından genel bir fark bildirilmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımından şüpheleniliyorsa, hasta advers reaksiyon veya etkilere ilişkin herhangi bir belirti veya semptom açısından izlenmeli ve uygun semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-neoplastik ajanlar, monoklonal antikorlar ve antikor ilaç konjugatları, PD-1/PDL-1 inhibitörleri
ATC kodu: L01FF07



Etki mekanizması

Dostarlimab, PD-1 reseptörlerine bağlanan ve ligandları PD-L1 ve PD-L2 ile bağlanma etkileşimlerini bloke eden, IgG4 izotipinin insanlaştırılmış bir mAb'sidir. PD-1 yolağı aracılı immün yanıtın inhibisyonu, proliferasyon, sitokin üretimi ve sitotoksik aktivite gibi T hücresi fonksiyonunun inhibisyonu ile sonuçlanır. Dostarlimab, PD-1'in PD-L1 ve PD-L2'ye bağlanmasının bloke edilmesi yoluyla anti-tümör immüno yanıtları dahil olmak üzere T hücresi yanıtlarını güçlendirir. Singeneik fare tümör modellerinde PD-1 aktivitesinin bloke edilmesi, tümör büyümesinin azalmasına neden olmuştur.

Klinik etkililik ve güvenlik

RUBY: Primer ileri evre veya nükseden EK'si olan yetişkin hastaların tedavisinde karboplatin ve paklitaksel ile kombinasyon halinde dostarlimabın randomize kontrollü çalışması

Karboplatin-paklitaksel ile kombinasyon halinde dostarlimabın etkililiği ve güvenliliği, primer ileri evre veya nükseden EK'si olan hastalarda yürütülen çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir Faz 3 çalışmasında araştırılmıştır.

Hastalar, 6 siklus boyunca her 3 haftada bir 500 mg dostarlimab artı karboplatin EAA 5 mg/mL/dk ve paklitaksel 175 mg/m², ardından 6 haftada bir 1000 mg dostarlimab (n = 245) veya 6 siklus boyunca her 3 haftada bir plasebo artı karboplatin EAA 5 mg/mL/dk ve paklitaksel 175 mg/m², ardından 6 haftada bir plasebo (n = 249) almak üzere randomize edilmiştir (1:1). Randomizasyon, MMR/MSI durumuna, önceki eksternal pelvik radyoterapiye ve hastalık durumuna (nükseden, primer Evre III veya primer Evre IV) göre tabakalandırılmıştır. 3 yıla kadar veya kabul edilemez toksisiteye, hastalık progresyonuna veya araştırmacının kararına kadar tedavi devam etmiştir. Tümör durumunun değerlendirilmesi, 25. haftaya kadar her 6 haftada bir, 52. haftaya kadar her 9 haftada bir ve sonrasında her 12 haftada bir gerçekleştirilmiştir. 30 aylık medyan takipten sonra, dostarlimab artı karboplatin-paklitaksel'e randomize edilen 53 hastadan 6'sı 3 yıldan fazla tedavi almıştır (kesilme tarihi 01 Mart 2023).

Çalışma için temel uygunluk kriterleri, RECIST v.1.1'e göre değerlendirilebilir veya ölçülebilir hastalığın varlığı ile Evre IIIA ila IIIC1 hastalık, görüntülemeye değerlendirilebilir veya ölçülebilir hastalığın varlığına bakılmaksızın karsinosarkom, berrak hücreli, seröz veya karışık histolojisi ($\geq 10\%$ karsinosarkom, berrak hücreli veya seröz histoloji içeren) olan Evre IIIC1 hastaları, değerlendirilebilir veya ölçülebilir hastalığın varlığına bakılmaksızın Evre IIIC2 veya Evre IV hastalık dahil olmak üzere Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) primer Evre III veya Evre IV hastalık idi. Çalışmaya ayrıca, ilk nükseden hastalığa sahip ve sistemik antikanser tedavisi almamış veya daha önce neo-adjuvan/adjuvan sistemik antikanser tedavisi almış ve tedaviyi tamamladıktan ≥ 6 ay sonra nükseden hastalığı veya progresif hastalığı olan (ilk nükseden) hastalar da dahil olmak üzere tek başına veya kombinasyon halinde radyasyon tedavisi veya cerrahi ile tedavi potansiyeli düşük ve ilk nükseden EK'si olan hastalar dahil edilmiştir. Çalışma tedavisinden sonraki 1 haftaya kadar izin verilen palyatif radyoterapi hariç, çalışma tedavisinden sonraki 21 gün içinde önceden radyasyona izin verilmemiştir.

Birincil etkililik sonuç ölçütleri, dMMR/MSI-H primer ileri evre veya nükseden EK'si olan hastalarda ve primer ileri evre veya nükseden EK'si olan tüm hastalarda (genel ITT popülasyonu) RECIST v1.1'e göre araştırmacı tarafından değerlendirilen ilerlemesiz sağkalım



(PFS) ve primer ileri evre veya nükseden EK'si olan tüm hastalarda (genel ITT popülasyonu) genel sağkalım (OS) idi.

RUBY çalışmasında dMMR/MSI-H EK'si olan toplam 118 hasta etkililik açısından değerlendirilmiştir. Başlangıç demografikleri ve özellikleri: medyan yaş 64 (%34'ü 65 ila 74 yaş ve %15'i 75 yaş veya üzeri); %85 Beyaz, %9 Siyah, %2 Asyalı; ECOG PS 0 (%57) veya 1 (%43); primer evre III %21, primer evre IV %30, nükseden EK %49; endometrioid karsinom %85, mikst karsinom %5, karsinosarkom %4, seröz karsinom %2, diğer %4 ve önceden ameliyat %92, önceden radyoterapi (%35), önceden anti-kanser tedavisi (%14) idi.

dMMR/MSI-H tümör durumunun tanımlanması, lokal test analizlerine (IHC, PCR veya NGS) veya lokal sonuç mevcut olmadığında merkezi teste(IHC) göre prospektif olarak belirlenmiştir.

Etkililik sonuçları Tablo 5 ve Şekil 1'de gösterilmiştir. Tüm sonlanım noktaları, medyan 25 aylık takip süresiyle PFS'ye yönelik birincil analizde sunulmuştur. OS sonuçları ilk OS araanalizine dayanmaktadır. RUBY çalışması, plasebo artı karboplatin-paklitaksel ile karşılaştırıldığında dostarlimab artı karboplatin-paklitaksel grubuna randomize edilen hastalarda araştırmacı tarafından PFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğunu göstermiştir.

Tablo 5 dMMR/MSI-H EK'si olan hastalar için RUBY çalışmasında etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Dostarlimab + karboplatin-paklitaksel (N=53) ^a	Plasebo + karboplatin- paklitaksel (N=65) ^a
İlerlemesiz Sağkalım (PFS)		
Medyan, ay (%95 GA) ^b	Ulaşılamamıştır	7,7 (5,6; 9,7)
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	19 (35,8)	47 (72,3)
Tehlike oranı (%95 GA) ^c	0,28 (0,16; 0,50)	
p-değeri ^b	<0,0001	
Genel Sağkalım (OS)^d		
Medyan, ay	Ulaşılamamıştır	Ulaşılamamıştır
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	7 (13,2)	24 (36,9)
Tehlike oranı (%95 GA) ^c	0,30 (0,13; 0,70)	

GA: Güven aralığı

^a Medyan 25 aylık takip süresine sahip etkililik verileri (veri sonlandırma tarihi 28 Eylül 2022).

^b Tabakalı log-rank testine dayalı tek taraflı p değeri.

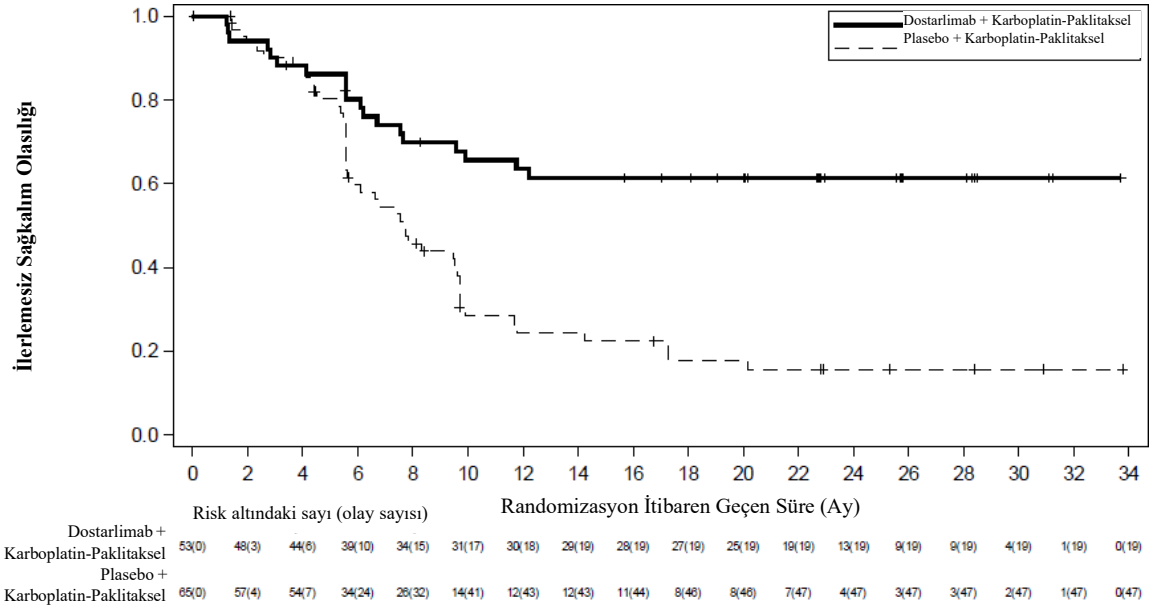
^c Tabakalı Cox regresyon modeline dayanır.

^d dMMR/MSI-H popülasyonunda genel sağkalım için herhangi bir hipotez testi yapılmadığından istatistiksel olarak anlamlı değildir.



Şekil 1

dMMR/MSI-H EK'si olan hastalarda araştırmacı değerlendirmesi başına ilerlemesiz sağkalımın Kaplan-Meier eğrisi (RUBY çalışması)



GARNET: platin içeren bir rejimle tedavi sırasında veya tedavi sonrasında hastalığı ilerlemiş nükseden veya ileri evre dMMR/MSI-H EK'si olan yetişkin hastalar

Çok merkezli, kontrolsüz, çoklu paralel kohortlu, açık etiketli bir çalışma olan GARNET çalışmasında dostarlimab monoterapisinin etkililiği ve güvenliliği araştırılmıştır. GARNET çalışması, sınırlı tedavi seçeneklerine sahip, nükseden veya ileri evre solid tümörü olan hastalardaki genişleme kohortlarını içermiştir. Kohort A1'e, platin içeren bir rejimde veya sonrasında hastalığı ilerlemiş dMMR/MSI-H EK'si olan hastalar kaydedilmiştir.

Hastalara 4 siklus boyunca her 3 haftada bir 500 mg dostarlimab, ardından 6 haftada bir 1000 mg dostarlimab uygulanmıştır. Tedavi, kabul edilemez toksisite veya hastalık progresyonuna kadar iki yıl boyunca devam etmiştir.

Başlıca etkililik sonuç ölçütleri, solid tümörlerde yanıt değerlendirme kriterlerine (RECIST) v 1.1'e göre körlenmiş bağımsız merkezi radyologlar (BICR) incelemesi tarafından değerlendirilen objektif yanıt oranı (ORR) ve yanıt süresi (DOR) idi. Etkililik popülasyonu, başlangıçta BICR ile ölçülebilir hastalığı olan ve minimum 24 haftalık takibi olan veya 24 haftadan az takibi olan ve advers olaylar veya hastalık progresyonu nedeniyle tedaviyi bırakan hastalar olarak tanımlanmıştır.

GARNET çalışmasında dMMR/MSI-H EK'si olan toplam 143 hasta etkililik açısından değerlendirilmiştir. Bu 143 hasta arasında başlangıç özellikleri şöyleydi: medyan yaş 65 (%52'si 65 yaş ve üzeri); %77 beyaz, %3,5 Asyalı, %2,8 siyah; ve ECOG PS 0 (%39) veya 1 (%61). Tanı anında dMMR/MSI-H EK'si olan hastaların %21'i FIGO Evre IV idi. Çalışmaya girişte (en son FIGO evresi), hastaların %67'si FIGO Evre IV idi. Önceki tedavi basamaklarının ortalama sayısı bir olup hastaların %63'ü daha önce bir basamak, %37'si daha önce iki veya



daha fazla basamak tedavi almıştır. Kırk dokuz hasta (%34) çalışmaya katılmadan önce yalnızca neoadjuvan veya adjuvan ortamda tedavi görmüştür.

dMMR/MSI-H tümör durumunun tanımı, lokal testlere göre prospektif olarak belirlenmiştir. Tümör materyalinde dMMR/MSI-H ekspresyonunun tespiti için merkezlerde mevcut olan lokal tanı testleri (IHC, PCR veya NGS) kullanılmıştır. Mevcut bulunan en yaygın test olduğu için IHC, çoğu merkezde kullanmıştır.

Tablo 6, 143 hasta için etkililik verilerini içermektedir. Genel medyan tedavi süresi 34 hafta (aralık 2 ila 220) olmuştur. Herhangi bir dostarlimab miktarı alan hastaların %24'ü 102 haftadan fazla (2 yıl) tedavi almıştır.

Tablo 6 dMMR/MSI-H EK'si olan hastalar için GARNET çalışmasının etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Sonuçlar (N=143) ^a
Objektif yanıt oranı (ORR)	
ORR n (%) (%95 GA)	65 (45,5) (37,1; 54)
Tam yanıt oranı, n (%)	23 (16,1)
Kısmi yanıt oranı, n (%)	42 (29,4)
Yanıt süresi (DOR)^b	
Medyan, ay	Ulaşılamamıştır
Süresi ≥ 12 ay olan hastalar, n (%)	52 (80)
Süresi ≥ 24 ay olan hastalar, n (%)	29 (44,6)
Hastalık kontrol oranı (DCR)^c	
DCR n (%) (%95 GA)	86 (60,1) (51,6; 68,2)

GA: Güven aralığı

^a 27,6 aylık medyan takip süresine sahip etkililik verileri (veri sonlandırma tarihi 01 Kasım 2021)

^b Kısmi veya tam yanıt veren hastalar için.

^c En az 12 hafta boyunca tam yanıt veren, kısmi yanıt veren ve hastalığı stabil olan hastayı içerir.

Etkililik ve PD-L1 durumu

IHC ile tümör PD-L1 kombine pozitif puanından (CPS) bağımsız olarak klinik aktivite gözlemlenmiştir. PD-L1 durumu ile etkililik arasındaki ilişki, GARNET çalışmasının Kohort A1 etkililik popülasyonu arasında mevcut doku örneklerine (N = 81) sahip hastalarda, 01 Mart 2020 veri sonlandırma tarihi kullanılarak *post-hoc* analiz edilmiştir. PD-L1 CPS <%1 olan 23 hasta arasında ORR %30,4 (7/23, %95 GA 13,2, 52,9) idi ve PD-L1 CPS ≥%1 olan 58 hasta arasında ORR %55,2 (32/58, %95 GA 41,5, 68,3) idi.

Geriatrik popülasyon

GARNET çalışması etkililik popülasyonunda dostarlimab ile tedavi edilen 108 hastanın %50'sinin 65 yaş üzeri olduğu görülmüştür.



BICR'ye göre 65 yaş ve üzeri hastalarda ORR'nin (%95 GA) %42,6 (%29,2, %56,8) olduğu yaşlı popülasyonda tutarlı sonuçlar gözlemlenmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Kurumu, hematopoietik ve lenfoid doku dışında malign neoplazmlar kategorisine dahil olan tüm durumların tedavisinde pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında dostarlimab ile yapılan çalışmaların sonuçlarının sunulması yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Monoterapi olarak ve karboplatin ve paklitaksel ile kombinasyon halinde uygulandığında dostarlimabın farmakokinetiği (FK) değerlendirilmiştir.

Monoterapi olarak veya karboplatin ve paklitaksel ile kombinasyon halinde dostarlimab, EK tanı 546 hasta dahil olmak üzere çeşitli solid tümörü olan 869 hastadan alınan popülasyon FK analizi kullanılarak karakterize edilmiştir. Monoterapi için önerilen terapötik dozda (4 doz için her 3 haftada bir intravenöz olarak uygulanan 500 mg, ardından her 6 haftada bir 1000 mg) veya karboplatin ve paklitaksel ile kombinasyon için önerilen terapötik dozda (6 doz için her 3 haftada bir intravenöz olarak uygulanan 500 mg, ardından her 6 haftada bir 1000 mg) doz uygulandığında dostarlimab, terminal yarılanma ömrü ile ($t_{1/2}$) tutarlı olarak yaklaşık iki kat birikim (C_{min}) göstermektedir. Monoterapi olarak ve/veya karboplatin ve paklitaksel ile kombinasyon halinde dostarlimabın maruziyeti benzer idi.

Emilim:

Dostarlimab intravenöz yolla uygulanır ve bu nedenle emilim tahminleri geçerli değildir.

Dağılım:

Kararlı durumda dostarlimab ortalama dağılım hacmi yaklaşık 5,8 L'dir (%CV: %14,9).

Biyotransformasyon:

Dostarlimab, sıvı faz veya reseptör aracılı endositoz yoluyla lizozom tarafından küçük peptidlere, amino asitlere ve küçük karbonhidratlara katabolize edilmesi beklenen terapötik bir mAb IgG4'tür. Degredasyon ürünleri renal atılımla elimine edilir veya biyolojik etkiler olmaksızın besin havuzuna geri gönderilir.

Eliminasyon:

Kararlı durumda ortalama klirens 0,007 L/saattir (%CV: %30,2). Kararlı durumda $t_{1/2}$ 23,2 gündür (%CV: %20,8).

Karboplatin ve paklitaksel ile kombinasyon halinde dostarlimab verildiğinde dostarlimab klirensinin %7,8 daha düşük olduğu tahmin edilmiştir. Dostarlimab maruziyetinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Maruziyet (hem maksimum konsantrasyon [C_{maks}] hem de konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alan [$EAA_{0-çukur}$] ve [$EAA_{0-∞}$]) yaklaşık olarak dozla orantılı idi.



Hastalardaki karakteristik özellikler

Hasta verilerine ilişkin bir popülasyon FK analizi, yaşın (aralık: 24 ila 86 yaş), cinsiyet veya ırkın, etnik kökenin veya tümör tipinin dostarlimab klirensinde klinik olarak önemli bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği, tahmini kreatinin klirensi [CL_{CR} mL/dak] (normal: $CL_{CR} \geq 90$ mL/dak, $n = 305$; hafif: $CL_{CR} = 60-89$ mL/dak, $n = 397$; orta: $CL_{CR} = 30-59$ mL/dak, $n = 164$; şiddetli: $CL_{CR} = 15-29$ mL/dak, $n = 3$ ve ESRD: $CL_{CR} < 15$ mL/dak, $n = 1$) temel alınarak değerlendirilmiştir. Dostarlimab klirensinde böbrek yetmezliğinin etkisi, hafif veya orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında popülasyon farmakokinetik analizleri ile değerlendirilmiştir. Hafif veya orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalar ile böbrek fonksiyonu normal olan hastalar arasında dostarlimab klirensinde klinik açıdan önemli bir fark bulunmamıştır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sınırlı veri bulunmaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği, ABD Ulusal Kanser Enstitüsü'nün total bilirubin ve AST (Normal: total bilirubin (TB) ve $AST \leq$ normalin üst sınırı (ULN), $n = 772$; hafif: $TB > ULN$ ila $1,5 ULN$ veya $AST > ULN$, $n = 92$; ve orta: $TB > 1,5-3 ULN$, herhangi bir AST, $n = 5$) ile karaciğer fonksiyon bozukluğu kriterleri kullanılarak tanımlandığı şekilde değerlendirilmiştir. Dostarlimab klirensinde karaciğer yetmezliğinin etkisi, hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda normal karaciğer fonksiyonuna sahip hastalarla karşılaştırıldığında popülasyon farmakokinetik analizleri ile değerlendirilmiştir. Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalar ile normal karaciğer fonksiyonu olan hastalar arasında dostarlimab klirensinde klinik açıdan önemli bir fark bulunmamıştır. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili sınırlı veri bulunmakta olup şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili veri bulunmamaktadır.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler

Maruziyet etkililik ve güvenlilik ilişkilerine göre, dostarlimab maruziyetinin iki katına çıkarılması durumunda etkililik ve güvenlilik açısından klinik olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Hem doğrudan PD-1 bağlanması hem de interlökin 2 (IL-2) üretimi fonksiyonel testi ile ölçülen tam reseptör doluluğu, önerilen terapötik doz rejiminde doz uygulama aralığı boyunca korunmuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sinomolgus maymununda 3 aya kadar süren tekrarlanan doz toksisite çalışmalarına göre klinik dışı veriler, insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Dostarlimabın karsinojenisite veya genotoksisite potansiyelini değerlendirmek için hiçbir çalışma yapılmamıştır. Dostarlimab ile hayvanlarda üreme ve gelişim toksisitesi çalışmaları yapılmamıştır. PD-L1 sinyallemesinin bloke edilmesinin, fare gebelik modellerinde fetusa karşı toleransı bozduğu ve fetal kayıpta artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, gebelik sırasında dostarlimab uygulamasının, kürtaj veya ölü doğum oranlarının artması da dahil olmak üzere fetal zarara yol açabileceği yönündeki potansiyel riske işaret etmektedir.

1 aylık ve 3 aylık tekrarlanan doz toksikoloji çalışmalarında maymunlarda erkek ve dişi üreme organları üzerinde kayda değer bir etki gözlemlenmemiştir; ancak bu sonuçlar, çalışmalarda



kullanılan hayvanların üreme sisteminin olgunlaşmamış olması nedeniyle potansiyel klinik riski tam olarak temsil etmeyebilir. Bu nedenle doğurganlık toksisitesi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Trisodyum sitrat dihidrat
Sitrik asit monohidrat
L-arjinin hidroklorür
Sodyum klorür
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmalarının bulunmadığı durumlarda diğer tıbbi ürünlerle bu tıbbi ürün karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf Ömrü

Açılmamış flakon
24 ay

Seyreltikten sonra

Hemen kullanılmadığı takdirde, hazırlama/seyreltme anından uygulama bitimine kadar 2°C – 8°C'de 24 saat ve oda sıcaklığında (25°C'ye kadar) 6 saat boyunca kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi gösterilmiştir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C – 8°C'de buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Tıbbi ürünün seyreltilmesinden sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

500 mg dostarlimab içeren 10 mL tip I borosilikat şeffaf cam flakon, floropolimer ile lamine edilmiş gri klorobutil elastomer tıpalı ve alüminyum geçmeli kapakla kapatılmıştır.

Her kartonda bir flakon bulunur.



6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Hazırlama/seyreltme

Parenteral tıbbi ürünler, uygulamadan önce partiküler madde ve renk değişikliği açısından görsel olarak incelenmelidir. JEMPERLİ hafif opalesan, renksiz ila sarı renk arası bir çözeltilidir. Görünür parçacıklar gözlemlenirse flakonu atınız.

JEMPERLİ, di(2etilheksil) fitalat (DEHP), etilen vinil asetat, polietilen (PE), polipropilen (PP) veya poliolefin karışımı (PP+PE) içeren veya içermeyen polivinil klorürden (PVC) yapılmış bir İ.V. torbası ve PP'den yapılmış enjektör ile uyumludur.

500 mg doz için, bir flakondan 10 mL JEMPERLİ çekiniz ve 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi veya 50 mg/mL (%5) enjeksiyonluk glukoz çözeltisi içeren bir intravenöz torbaya aktarınız. Seyreltilmiş çözeltinin nihai konsantrasyonu 2 mg/mL ile 10 mg/mL arasında olmalıdır. Bu, İ.V. torbaya bir miktar JEMPERLİ eklemekten önce intravenöz torbadan bir miktar seyrelticinin çekilmesini gerektirebilir.

- Örneğin, 250 mL'lik bir seyreltici intravenöz torba içinde 500 mg'lık bir doz hazırlanıyorsa, 2 mg/mL'lik bir konsantrasyona ulaşmak için 250 mL'lik intravenöz torbadan 10 mL seyrelticinin çekilmesi gerekir. Daha sonra flakondan 10 mL JEMPERLİ çekilmeli ve intravenöz torbaya aktarılmalıdır.

1000 mg doz için, iki flakonun her birinden 10 mL JEMPERLİ (toplam 20 mL) çekiniz ve 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi veya 50 mg/mL (%5) enjeksiyonluk glukoz çözeltisi içeren bir intravenöz torbaya aktarınız. Seyreltilmiş çözeltinin nihai konsantrasyonu 2 mg/mL ile 10 mg/mL arasında olmalıdır. Bu, intravenöz torbaya bir miktar JEMPERLİ eklemekten önce İ.V. torbadan bir miktar seyrelticinin çekilmesini gerektirebilir.

- Örneğin, 500 mL'lik bir seyreltici intravenöz torba içinde 1000 mg'lık bir doz hazırlanıyorsa, 2 mg/mL'lik bir konsantrasyona ulaşmak için 500 mL'lik intravenöz torbadan 20 mL seyrelticinin çekilmesi gerekir. Daha sonra iki flakonun her birinden 10 mL JEMPERLİ (toplamda 20 mL) çekilmeli ve intravenöz torbaya aktarılmalıdır.

Seyreltilmiş çözeltiyi yavaşça ters çevirerek karıştırınız. Nihai infüzyon torbasını sallamayınız. Flakonda kalan kullanılmamış kısmı atınız.

Saklama

Işıktan korumak amacıyla, hazırlama anına kadar orijinal kutusunda saklayınız. Hazırlanan doz aşağıdaki koşullardan birinde saklanabilir:

- Seyreltme zamanından infüzyonun sonuna kadar en fazla 6 saat süreyle 25°C'ye kadar oda sıcaklığında.
- Seyreltme zamanından infüzyonun sonuna kadar 24 saatten fazla olmamak üzere 2°C ila 8°C'de buzdolabında. Buzdolabındaysa, uygulamadan önce seyreltilmiş çözeltinin oda sıcaklığına gelmesini bekleyiniz.

Uygulama

JEMPERLİ, bir sağlık uzmanı tarafından 30 dakika boyunca intravenöz infüzyon pompası kullanılarak intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmalıdır. Hortumlar PVC'den, platinle kürlenmiş silikondan veya PP'den, bağlantı parçaları PVC veya polikarbonattan ve iğneler



paslanmaz çelikten yapılmış olmalıdır. JEMPERLİ uygulaması sırasında 0,2 veya 0,22 mikron hat içi polietersülfon (PES) filtre kullanılmalıdır.

JEMPERLİ intravenöz puşe veya bolus enjeksiyon yoluyla uygulanmamalıdır.

Diğeri tıbbi ürünleri aynı infüzyon hattından birlikte uygulamayınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliğı” ve “Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliğı”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları Sanayi ve Ticaret A.ř.
Esentepe Mah. Bahar Sk. Özdilek River Plaza
Vyndham Grand No: 13 İç Kapı No: 61
řiřli / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2026/11

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.01.2026

Ruhsat yenilenme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ

