

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

JEMPERLI 500 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino da 10 mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 500 mg di dostarlimab.

Ogni mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 50 mg di dostarlimab.

Dostarlimab è un anticorpo monoclonale (mAb) umanizzato anti-PD-1 (recettore di morte cellulare programmata 1, *programmed death-1*), della classe delle immunoglobuline G4 (IgG4), prodotto con tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a gialla, essenzialmente priva di particelle visibili.

Il concentrato per soluzione per infusione ha un pH di circa 6,0 e un'osmolalità di circa 300 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

JEMPERLI è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulte affette da cancro endometriale avanzato o ricorrente, con deficit del sistema di *mismatch repair* (dMMR)/elevata instabilità dei microsatteliti (MSI-H), progredito durante o dopo un precedente trattamento con un regime a base di platino.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata e monitorata da medici specialisti, esperti nel trattamento del cancro.

La determinazione dello stato dMMR/MSI-H del tumore deve essere effettuata utilizzando un test convalidato, quale IHC, PCR oppure NGS* (vedere paragrafo 5.1 per informazioni sui test utilizzati negli studi).

*IHC = immunistochemica; PCR = reazione a catena della polimerasi; NGS = sequenziamento di nuova generazione.

Posologia

La dose raccomandata in monoterapia è di 500 mg di dostarlimab ogni 3 settimane per 4 cicli, seguita da 1 000 mg ogni 6 settimane per tutti i cicli successivi.

Il regime posologico è illustrato nella Tabella 1.

Tabella 1. Regime posologico per le pazienti trattate con JEMPERLI

	500 mg una volta ogni 3 settimane (1 ciclo = 3 settimane)				1 000 mg una volta ogni 6 settimane fino al verificarsi di progressione di malattia o tossicità inaccettabile (1 ciclo = 6 settimane)			
Ciclo	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6	Ciclo 7	Proseguire la somministrazione Q6W
Settimana	1	4	7	10	13	19	25	

3 settimane fra il ciclo 4 e il ciclo 5

La somministrazione di dostarlimab deve proseguire secondo lo schema raccomandato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile (vedere paragrafo 5.1).

Modifiche della dose

Non è raccomandata una riduzione della dose. Può essere necessario posticipare la somministrazione o interrompere il trattamento in base alla sicurezza e alla tollerabilità individuali. Le modifiche raccomandate per la gestione delle reazioni avverse sono indicate nella Tabella 2.

Le linee guida dettagliate per il trattamento delle reazioni avverse immuno-correlate e delle reazioni correlate a infusione sono descritte nel paragrafo 4.4.

Tabella 2. Modifiche raccomandate della dose di JEMPERLI

Reazioni avverse immuno-correlate	Grado di severità ^a	Modifica della dose
Colite	2 o 3	Sospendere la somministrazione. Riprendere la somministrazione in seguito a risoluzione della tossicità a grado 0 o 1.
	4	Interrompere la somministrazione in modo permanente.
Epatite	Grado 2 con AST ^b o ALT ^c > 3 e fino a 5 × ULN ^d oppure bilirubina totale > 1,5 e fino a 3 × ULN	Sospendere la somministrazione. Riprendere la somministrazione in seguito a risoluzione della tossicità a grado 0 o 1.
	Grado ≥ 3 con AST o ALT > 5 × ULN oppure bilirubina totale > 3 × ULN	Interrompere la somministrazione in modo permanente (vedere l'eccezione indicata di seguito) ^e .
Diabete mellito di tipo 1 (DMT1)	3 o 4 (iperglicemia)	Sospendere la somministrazione. Riprendere la somministrazione nelle pazienti stabili dal punto di vista clinico e metabolico, opportunamente gestite.

Tabella 2. Modifiche raccomandate della dose di JEMPERLI

Reazioni avverse immuno-correlate	Grado di severità^a	Modifica della dose
Ipofisite o insufficienza surrenalica	2, 3 o 4	Sospendere la somministrazione. Riprendere la somministrazione in seguito a risoluzione della tossicità a grado 0 o 1. Interrompere la somministrazione in modo permanente in caso di recidiva o peggioramento in corso di adeguata terapia ormonale.
Ipotiroidismo o ipertiroidismo	3 o 4	Sospendere la somministrazione. Riprendere la somministrazione in seguito a risoluzione della tossicità a grado 0 o 1.
Polmonite	2	Sospendere la somministrazione. Riprendere la somministrazione in seguito a risoluzione della tossicità a grado 0 o 1. In caso di recidiva di grado 2, interrompere la somministrazione in modo permanente.
	3 o 4	Interrompere la somministrazione in modo permanente.
Nefrite	2	Sospendere la somministrazione. Riprendere la somministrazione in seguito a risoluzione della tossicità a grado 0 o 1.
	3 o 4	Interrompere la somministrazione in modo permanente.
Condizioni dermatologiche esfoliative (es. SJS, TEN, DRESS)	Sospetto	Sospendere la somministrazione qualsiasi sia il grado. Riprendere la somministrazione se non confermato e in seguito a risoluzione della tossicità a grado 0 o 1.
	Confermato	Interrompere la somministrazione in modo permanente.
Miocardite	2, 3 o 4	Interrompere la somministrazione in modo permanente.
Tossicità neurologiche severe (sindrome miastenica/miastenia gravis, sindrome di Guillain-Barré, encefalite, mielite trasversa)	2, 3 o 4	Interrompere la somministrazione in modo permanente.

Tabella 2. Modifiche raccomandate della dose di JEMPERLI		
Reazioni avverse immuno-correlate	Grado di severità^a	Modifica della dose
Altre reazioni avverse immuno-correlate (incluse ma non limitate a miosite, sarcoidosi, anemia emolitica autoimmune, pancreatite, iridociclite, uveite, chetoacidosi diabetica, artralgia, rigetto di trapianto di organo solido, malattia da trapianto contro l'ospite)	3	Sospendere la somministrazione. Riprendere la somministrazione in seguito a risoluzione della tossicità a grado 0 o 1.
	4	Interrompere la somministrazione in modo permanente.
Recidiva di reazioni avverse immuno-correlate in seguito a risoluzione a \leq grado 1 (ad eccezione della polmonite, vedere sopra)	3 o 4	Interrompere la somministrazione in modo permanente.
Altre reazioni avverse	Grado di severità^a	Modifica della dose
Reazioni da infusione	2	Sospendere la somministrazione. In caso di risoluzione entro un'ora dall'interruzione, è possibile riprendere la somministrazione al 50% della velocità di infusione originale, oppure riprendere in seguito a risoluzione dei sintomi con la premedicazione. In caso di recidiva di grado 2 nonostante un'adeguata premedicazione, interrompere la somministrazione in modo permanente.
	3 o 4	Interrompere la somministrazione in modo permanente.

^a Tossicità classificata secondo i criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) del *National Cancer Institute*, versione 5.0.

^b AST = aspartato aminotransferasi

^c ALT = alanina aminotransferasi

^d ULN = limite superiore della norma

^e Per le pazienti con metastasi epatiche che iniziano il trattamento con un aumento di AST o ALT di grado 2, il trattamento dovrà essere interrotto in caso di incremento di AST o ALT \geq 50% rispetto al basale protratto per almeno 1 settimana.

Scheda paziente

Tutti i medici che prescrivono JEMPERLI devono informare le pazienti in merito alla Scheda paziente, spiegando loro come comportarsi qualora dovessero manifestare qualsiasi sintomo di reazioni avverse immuno-correlate. Il medico consegnerà una Scheda paziente a ciascuna paziente.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

Vi sono dati clinici limitati relativi all'uso di dostarlimab in pazienti di età pari o superiore a 75 anni (vedere paragrafo 5.1).

Compromissione renale

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose nelle pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Vi sono dati limitati su pazienti con compromissione renale severa o patologia renale allo stadio terminale sottoposte a dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose nelle pazienti con compromissione epatica lieve. Vi sono dati limitati su pazienti con compromissione epatica moderata e non sono disponibili dati su pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di JEMPERLI nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

JEMPERLI è destinato esclusivamente all'infusione endovenosa. JEMPERLI deve essere somministrato tramite infusione endovenosa della durata di 30 minuti utilizzando una pompa per infusione endovenosa.

JEMPERLI non deve essere somministrato per via endovenosa rapida o con somministrazione in bolo.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni avverse immuno-correlate

Nei pazienti trattati con anticorpi che bloccano la via della proteina di morte cellulare programmata-1 / del ligando di morte cellulare programmata-1 (PD-1/PD-L1), incluso dostarlimab, è possibile che si verifichino reazioni avverse immuno-correlate, che possono essere severe o fatali. Benché, generalmente, le reazioni avverse immuno-correlate si presentino durante il trattamento con anticorpi anti-PD-1/PD-L1, i sintomi possono manifestarsi anche dopo l'interruzione del trattamento. Le reazioni avverse immuno-correlate possono interessare qualsiasi organo o tessuto e coinvolgere più di un apparato/sistema contemporaneamente. Le reazioni avverse immuno-correlate importanti elencate in questo paragrafo non comprendono tutte le possibili reazioni avverse immuno-correlate severe o fatali.

L'identificazione e la gestione tempestive delle reazioni avverse immuno-correlate sono fondamentali per garantire un utilizzo sicuro degli anticorpi anti-PD-1/PD-L1. I pazienti devono essere monitorati per l'eventuale presenza di segni e sintomi di reazioni avverse immuno-correlate. I parametri ematologici e chimico-clinici, inclusi i test di funzionalità epatica, renale e tiroidea, devono essere valutati al basale e periodicamente durante il trattamento. Per le sospette reazioni avverse immuno-correlate, si deve garantire un'adeguata valutazione, compreso un consulto specialistico.

In base alla severità della reazione avversa, il trattamento con dostarlimab deve essere sospeso o interrotto in modo permanente e si devono somministrare corticosteroidi (da 1 a 2 mg/kg/die di prednisone o equivalente) o altra terapia appropriata (vedere di seguito e paragrafo 4.2). Al miglioramento dei sintomi a Grado ≤ 1 , iniziare una riduzione graduale dei corticosteroidi, continuandola per almeno 1 mese. In base a dati limitati emersi dagli studi clinici su pazienti nei quali non è stato possibile ottenere il controllo delle reazioni avverse immuno-correlate con l'uso di corticosteroidi, può essere valutata la somministrazione di altri immunosoppressori sistemici. Se necessario, istituire una terapia sostitutiva ormonale per le endocrinopatie.

Il trattamento con dostarlimab deve essere interrotto definitivamente in presenza di una qualsiasi reazione avversa immuno-correlata di Grado 3 recidivante e in presenza di una qualsiasi tossicità per reazioni avverse immuno-correlate di Grado 4, ad eccezione delle endocrinopatie controllate tramite terapia ormonale sostitutiva e salvo diversamente specificato nella Tabella 2.

Polmonite immuno-correlata

Nei pazienti in trattamento con dostarlimab è stata segnalata polmonite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di polmonite. I casi di sospetta polmonite devono essere confermati tramite indagini radiologiche e devono essere escluse altre cause. I pazienti devono essere gestiti con modifiche del trattamento con dostarlimab e con somministrazione di corticosteroidi (vedere paragrafo 4.2).

Colite immuno-correlata

Dostarlimab può causare colite immuno-correlata (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di colite e devono essere gestiti con modifiche del trattamento con dostarlimab, con somministrazione di antidiarroici e con corticosteroidi (vedere paragrafo 4.2).

Epatite immuno-correlata

Dostarlimab può causare epatite immuno-correlata (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati periodicamente per rilevare alterazioni della funzionalità epatica secondo quanto indicato, sulla base della valutazione clinica, e devono essere gestiti con modifiche del trattamento con dostarlimab e con somministrazione di corticosteroidi (vedere paragrafo 4.2).

Endocrinopatie immuno-correlate

Nei pazienti in trattamento con dostarlimab sono state segnalate endocrinopatie immuno-correlate, tra cui ipotiroidismo, ipertiroidismo, tiroidite, ipofisite, diabete mellito di tipo 1, chetoacidosi diabetica e insufficienza surrenalica (vedere paragrafo 4.8).

Ipotiroidismo e ipertiroidismo

Nei pazienti in trattamento con dostarlimab si sono verificati ipotiroidismo e ipertiroidismo immuno-correlati (compresa tiroidite) e l'ipotiroidismo può presentarsi successivamente all'ipertiroidismo. I pazienti devono essere monitorati per rilevare risultati anomali dei test della funzionalità tiroidea prima di iniziare la terapia e periodicamente durante il trattamento, e come indicato in base alla valutazione clinica. L'ipotiroidismo e l'ipertiroidismo immuno-correlati (compresa tiroidite) devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2.

Insufficienza surrenalica

Nei pazienti in trattamento con dostarlimab si è verificata insufficienza surrenalica immuno-correlata. I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni clinici e sintomi di insufficienza surrenalica. In caso di insufficienza surrenalica sintomatica, i pazienti devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2.

Nefrite immuno-correlata

Dostarlimab può causare nefrite immuno-correlata (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare alterazioni della funzionalità renale e gestiti con modifiche del trattamento con dostarlimab e con somministrazione di corticosteroidi (vedere paragrafo 4.2).

Eruzione cutanea immuno-correlata

Nei pazienti in trattamento con dostarlimab sono state segnalate eruzioni cutanee immuno-correlate, compreso pemfigoide (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di eruzione cutanea. Le condizioni dermatologiche esfoliative devono essere gestite come raccomandato nel paragrafo 4.2. In pazienti trattati con inibitori di PD-1 sono stati segnalati casi di Sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi tossica epidermica.

Deve essere usata cautela nel valutare l'utilizzo di dostarlimab in un paziente che abbia in precedenza manifestato una reazione avversa cutanea severa o potenzialmente fatale durante un precedente trattamento con altri agenti antitumorali immunostimolanti.

Artralgia immuno-correlata

Nei pazienti in trattamento con dostarlimab è stata segnalata artralgia immuno-correlata (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare segni e sintomi di artralgia. Una sospetta artralgia immuno-correlata deve essere confermata e devono essere escluse altre cause. I pazienti devono essere gestiti con modifiche del trattamento con dostarlimab e con somministrazione di corticosteroidi (vedere paragrafo 4.2).

Altre reazioni avverse immuno-correlate

Considerato il meccanismo d'azione di dostarlimab, possono verificarsi altre potenziali reazioni avverse immuno-correlate, inclusi eventi potenzialmente gravi [ad es. miosite, miocardite, encefalite, neuropatia demielinizante (inclusa sindrome di Guillain-Barré), sarcoidosi]. Le reazioni avverse immuno-correlate clinicamente significative segnalate in meno dell'1% dei pazienti in trattamento con dostarlimab in monoterapia negli studi clinici comprendono encefalite, anemia emolitica autoimmune, pancreatite, iridociclite e uveite. I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di reazioni avverse immuno-correlate e devono essere gestiti come descritto nel paragrafo 4.2. In pazienti in trattamento con inibitori di PD-1 sono stati segnalati casi di rigetto di trapianto di organo solido nella fase successiva all'immissione in commercio. Il trattamento con dostarlimab può aumentare il rischio di rigetto nei soggetti sottoposti a trapianto di organo solido. In questi pazienti deve essere valutato il beneficio del trattamento con dostarlimab rispetto al rischio di possibile rigetto di organo.

Altre complicanze gravi o fatali possono insorgere in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) prima o dopo il trattamento con un anticorpo anti-PD-1/PD-L1. Le complicanze correlate al trapianto comprendono malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) iperacuta, GvHD acuta, GvHD cronica, patologia veno-occlusiva epatica in seguito a condizionamento a intensità ridotta, e sindrome febbrile con necessità di trattamento steroideo (senza una causa infettiva identificata). Tali complicanze possono insorgere nonostante terapia intermedia tra il blocco PD-1/PD-L1 e l'HSCT allogenico. I pazienti dovranno essere monitorati attentamente per rilevare evidenze di complicanze correlate al trapianto e istituire un intervento tempestivo. Valutare il beneficio rispetto ai rischi del trattamento con un anticorpo anti-PD-1/PD-L1 prima o dopo HSCT allogenico.

Reazioni correlate a infusione

Dostarlimab può causare reazioni da infusione, che possono essere severe (vedere paragrafo 4.8). In caso di reazioni da infusione severe (di grado 3) o potenzialmente fatali (di grado 4), sospendere l'infusione e interrompere definitivamente il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti esclusi dagli studi clinici

Sono stati esclusi dallo studio GARNET i pazienti che presentavano le seguenti condizioni: performance status ECOG al basale ≥ 2 ; metastasi non controllate del sistema nervoso centrale o meningite carcinomatosa; altre neoplasie maligne nel corso degli ultimi 2 anni; immunodeficienza o somministrazione di terapia immunosoppressiva nei 7 giorni precedenti; infezione attiva da HIV, epatite B o epatite C; patologia autoimmune attiva che abbia richiesto un trattamento sistemico negli ultimi 2 anni, a eccezione della terapia sostitutiva; anamnesi di pneumopatia interstiziale; o somministrazione di un vaccino vivo nei 14 giorni precedenti.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose da 500 mg, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Gli anticorpi monoclonali (mAb) quali dostarlimab non sono substrati del citocromo P450 o dei trasportatori dei principi attivi. Dostarlimab non è una citochina ed è improbabile che agisca come modulatore delle citochine. Inoltre, non sono attese interazioni farmacocinetiche (PK) tra dostarlimab e principi attivi di piccole dimensioni molecolari. Non vi sono evidenze di interazioni mediate da clearance non specifica della degradazione lisosomiale per gli anticorpi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione

Vi è un rischio associato alla somministrazione di dostarlimab per le donne potenzialmente fertili. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con dostarlimab e fino a 4 mesi dopo l'ultima dose di dostarlimab.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di dostarlimab in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Sulla base del meccanismo d'azione, dostarlimab può causare effetti farmacologici dannosi sul feto quando somministrato durante la gravidanza.

Non sono stati condotti studi con dostarlimab sullo sviluppo o sulla riproduzione negli animali; tuttavia, l'inibizione della via PD-1/PD-L1 può aumentare il rischio di rigetto immuno-correlato del feto in via di sviluppo, con conseguente morte fetale (vedere paragrafo 5.3). Come noto, le immunoglobuline umane (IgG4) attraversano la barriera placentare. Pertanto, è possibile che dostarlimab, essendo una IgG4, venga trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo.

JEMPERLI non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci.

Allattamento

Non è noto se dostarlimab/metaboliti siano escreti nel latte materno.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

JEMPERLI non deve essere utilizzato durante l'allattamento e l'allattamento deve essere evitato per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di dostarlimab.

Fertilità

Non sono stati condotti studi di fertilità con dostarlimab (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

JEMPERLI non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di dostarlimab è stata valutata in 605 pazienti con cancro endometriale o altri tumori solidi in stadio avanzato trattati con dostarlimab in monoterapia nel corso dello studio GARNET, fra i quali 153 pazienti affette da cancro endometriale dMMR/MSI-H avanzato o recidivante. I pazienti hanno ricevuto dosi da 500 mg ogni 3 settimane per 4 cicli, seguite da 1 000 mg ogni 6 settimane per tutti i cicli successivi.

Dostarlimab è più comunemente associato a reazioni avverse immuno-correlate. La maggior parte di queste, comprese le reazioni severe, si è risolta con l'impiego di una terapia medica appropriata o la sospensione di dostarlimab (vedere di seguito "Descrizione di reazioni avverse selezionate").

Nei pazienti con tumori solidi avanzati o recidivanti (N = 605), le reazioni avverse più comuni (> 10%) sono state anemia (28,6%), diarrea (26,0%), nausea (25,8%), vomito (19,0%), artralgia (17,0%), prurito (14,2%), eruzione cutanea (13,2%), piressia (12,4%), aspartato aminotransferasi aumentata (11,2%) e ipotiroidismo (11,2%). Il trattamento con JEMPERLI è stato interrotto definitivamente a causa delle reazioni avverse in 38 pazienti (6,3%). Per la maggior parte, si è trattato di eventi immuno-correlati. Si sono verificate reazioni avverse gravi nell'11,2% delle pazienti; le reazioni avverse più gravi sono state reazioni avverse immuno-correlate (vedere paragrafo 4.4).

Il profilo di sicurezza per le pazienti con cancro endometriale dMMR/MSI-H nello studio GARNET (N = 153) non è stato diverso da quello della popolazione complessiva in monoterapia presentato in Tabella 3.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate nelle sperimentazioni cliniche sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Se non diversamente indicato, le frequenze delle reazioni avverse sono basate sulla frequenza degli eventi avversi di tutte le cause, identificati in 605 pazienti affetti da tumori solidi avanzati o recidivanti dello studio GARNET esposti a monoterapia con dostarlimab per una durata mediana di trattamento di 24 settimane (intervallo (*range*): da 1 settimana a 229 settimane).

Queste reazioni sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le categorie di frequenza sono le seguenti: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3: Reazioni avverse nelle pazienti trattate con dostarlimab

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza (tutti i gradi)	Frequenza (gradi 3-4)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune Anemia ^a	Comune Anemia ^a
Patologie endocrine	Molto comune Ipotiroidismo ^{*b} Comune Ipertiroidismo*, insufficienza surrenalica Non comune Tiroidite ^c , ipofisite ^d	Non comune Insufficienza surrenalica, ipertiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune Diabete mellito di tipo 1, chetoacidosi diabetica	Non comune Diabete mellito di tipo 1, chetoacidosi diabetica
Patologie del sistema nervoso	Non comune Encefalite, miastenia gravis, sindrome miastenica ^e	Non comune Encefalite, sindrome miastenica ^e
Patologie dell'occhio	Non comune Uveite ^f	
Patologie cardiache	Non comune Miocardite ^{e, g}	Non comune Miocardite ^{e, g}

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune Polmonite* ^h	Comune Polmonite ⁱ
Patologie gastrointestinali	Molto comune Diarrea, nausea, vomito Comune Colite* ^j , pancreatite ^k , gastrite ^l Non comune Esofagite	Comune Nausea, vomito, diarrea Non comune Pancreatite ^k , colite ^m , gastrite ^l , esofagite
Patologie epatobiliari	Comune Epatite ⁿ	Non comune Epatite ⁿ
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune Eruzione cutanea ^o , prurito	Comune Eruzione cutanea ^p Non comune Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune Artralgia Comune Mialgia Non comune Artrite immuno-mediata, polimialgia reumatica, miosite ^q	Non comune Artralgia, artrite immuno- mediata, miosite ^q
Patologie renali e urinarie	Non comune Nefrite* ^r	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune Piressia Comune Brividi Non comune Sindrome da risposta infiammatoria sistemica ^s	Non comune Piressia, brividi, sindrome da risposta infiammatoria sistemica ^s
Esami diagnostici	Molto comune Transaminasi aumentate ^t	Comune Transaminasi aumentate ^u
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Comune Reazione da infusione ^v	Non comune Reazione da infusione

* Vedere paragrafo “Descrizione di reazioni avverse selezionate”

^a Include anemia e anemia emolitica autoimmune

^b Include ipotiroidismo e ipotiroidismo autoimmune

^c Include tiroidite e tiroidite autoimmune

^d Include ipofisite e ipofisite linfocitica

^e Segnalato da studi clinici in corso in cieco di dostarlimab in combinazione; categoria di frequenza stimata

^f Include uveite e iridociclite

^g Include miocardite e miocardite immuno-mediata

^h Include polmonite, pneumopatia interstiziale e malattia polmonare immuno-mediata

ⁱ Include polmonite e patologia interstiziale polmonare

^j Include colite, enterocolite ed enterocolite immuno-mediata (pool in monoterapia), ed enterite segnalata da uno studio in corso in cieco di dostarlimab in combinazione; categoria di frequenza stimata

^k Include pancreatite e pancreatite acuta

^l Include gastrite (pool in monoterapia) e gastrite immuno-mediata e vasculite gastrointestinale segnalate da uno studio clinico in corso in cieco di dostarlimab in combinazione; categoria di frequenza stimata.

^m Include colite e enterocolite immuno-mediata (pool in monoterapia), e enterite segnalata da uno studio clinico in corso in cieco di dostarlimab in combinazione; categoria di frequenza stimata.

ⁿ Include epatite, epatite autoimmune e citolisi epatica

^o Include eruzione cutanea, eruzione cutanea maculo-papulare, eritema, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione eritematosa, eruzione cutanea papulare, eritema multiforme, tossicità cutanea, eruzione da farmaco, eruzione cutanea tossica, eruzione esfoliativa e pemfigoide

^p Include eruzione cutanea, eruzione cutanea maculo-papulare ed eruzione da farmaco

^q Include miosite segnalata in uno studio clinico in corso di dostarlimab in combinazione e miosite immuno-mediata (pool in monoterapia); categoria di frequenza stimata

^r Include nefrite e nefrite tubulo-interstiziale

^s Segnalata in uno studio clinico in corso di dostarlimab in combinazione; categoria di frequenza stimata

^t Include transaminasi aumentate, alanina aminotransferasi aumentate, aspartato aminotransferasi aumentate e ipertransaminasemia

^u Include alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata e transaminasi aumentate

^v Include reazioni da infusione e ipersensibilità

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Le reazioni avverse selezionate descritte di seguito si basano sui dati di sicurezza di dostarlimab in monoterapia in pazienti affetti da tumore dell'endometrio o altri tumori solidi in fase avanzata, secondo un database combinato su una popolazione di 605 pazienti arruolati nello studio GARNET. Le reazioni avverse immuno-correlate erano definite come eventi di grado 2 e superiore; le frequenze riportate di seguito escludono gli eventi di grado 1. Le linee guida per la gestione di queste reazioni avverse sono illustrate nel paragrafo 4.2.

Reazioni avverse immuno-correlate (vedere paragrafo 4.4)

Polmonite immuno-correlata

Si è verificata polmonite immuno-correlata in 14 pazienti (2,3%), compresi casi di polmonite di grado 2 (1,3%), di grado 3 (0,8%) e di grado 4 (0,2%). La polmonite ha portato all'interruzione di dostarlimab in 8 pazienti (1,3%).

L'uso di corticosteroidi sistemici (≥ 40 mg di prednisone/die o equivalente) si è reso necessario in 11 pazienti (78,6%) che avevano manifestato polmonite. La polmonite si è risolta in 11 pazienti (78,6%).

Colite immuno-correlata

Si è verificata colite in 8 pazienti (1,3%), compresi casi di colite di grado 2 (0,7%) e di grado 3 (0,7%). La colite non ha comportato l'interruzione di dostarlimab in alcuno dei pazienti.

L'uso di corticosteroidi sistemici (≥ 40 mg di prednisone/die o equivalente) si è reso necessario in 5 pazienti (62,5%). La colite si è risolta in 5 (62,5%) dei pazienti che avevano manifestato colite.

Epatite immuno-correlata

Si è verificata epatite in 3 pazienti (0,5%), in tutti i casi di grado 3. Sono stati necessari corticosteroidi sistemici (prednisone ≥ 40 mg/die o equivalente) in 2 pazienti (66,7%). L'epatite ha portato a interruzione di dostarlimab in 1 paziente (0,2%) e si è risolta in 2 su 3 pazienti.

Endocrinopatie immuno-correlate

Si è verificato ipotiroidismo in 46 pazienti (7,6%), tutti di grado 2. L'ipotiroidismo non ha portato a interruzione di dostarlimab e si è risolto in 17 pazienti (37,0%).

Si è verificato ipertiroidismo in 14 pazienti (2,3%), che ha incluso casi di grado 2 (2,1%) e di grado 3 (0,2%). L'ipertiroidismo non ha portato a interruzione di dostarlimab e si è risolto in 10 pazienti (71,4%).

Si è verificata tiroidite in 3 pazienti (0,5%), in tutti i casi di grado 2. Nessuno dei casi di tiroidite si è risolto; non vi sono state interruzioni di dostarlimab a causa della tiroidite.

Si è verificata insufficienza surrenalica in 7 pazienti (1,2%), compresi casi di grado 2 (0,5%) e di grado 3 (0,7%). L'insufficienza surrenalica ha portato all'interruzione di dostarlimab in 1 paziente (0,2%) e si è risolta in 4 pazienti (57,1%).

Nefrite immuno-correlata

Si è verificata nefrite, compresa nefrite tubulo-interstiziale, in 3 pazienti (0,5%), tutti di grado 2. Sono stati necessari corticosteroidi sistemici (prednisone \geq 40 mg/die o equivalente) in 2 pazienti (66,7%) che avevano manifestato nefrite. La nefrite ha portato all'interruzione di dostarlimab in 1 paziente (0,2%) e si è risolta in tutti e 3 i pazienti.

Eruzione cutanea immuno-correlata

Nei pazienti in trattamento con dostarlimab, si è verificata eruzione cutanea immuno-correlata (eruzione cutanea, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea pruriginosa, pemfigoide, eruzione da farmaco, tossicità cutanea, eruzione cutanea tossica) in 31 pazienti (5,1%), di cui 9 casi (1,5%) di grado 3. Il tempo mediano all'insorgenza dell'eruzione cutanea è stato di 57 giorni (intervallo (*range*): da 2 giorni a 1 485 giorni). L'uso di corticosteroidi sistemici (prednisone \geq 40 mg/die o equivalente) si è reso necessario in 9 pazienti (29,0%) che avevano manifestato eruzione cutanea. L'eruzione cutanea ha portato all'interruzione di dostarlimab in 1 paziente (0,2%) e si è risolta in 24 pazienti (77,4%).

Artralgia immuno-correlata

Si è verificata artralgia immuno-correlata in 34 pazienti (5,6%). Artralgia immuno-correlata di grado 3 è stata segnalata in 5 pazienti (0,8%) in trattamento con dostarlimab. Il tempo mediano all'insorgenza dell'artralgia è stato di 94,5 giorni (intervallo (*range*): da 1 giorno a 840 giorni). Sono stati necessari corticosteroidi sistemici (prednisone \geq 40 mg/die o equivalente) in 3 pazienti (8,8%) che avevano manifestato artralgia. L'artralgia ha portato all'interruzione di dostarlimab in 1 paziente (0,2%) e si è risolta in 19 pazienti (55,9%) che avevano manifestato artralgia.

Reazioni da infusione

Si sono verificate reazioni da infusione, compresa ipersensibilità, in 6 pazienti (1,0%), comprese reazioni da infusione di grado 2 (0,3%) e di grado 3 (0,2%). Tutti i pazienti si sono ristabiliti dalle reazioni correlate a infusione.

Immunogenicità

La presenza di anticorpi anti-farmaco (*Anti-Drug Antibodies*, ADA) è stata valutata in 315 pazienti in trattamento con dostarlimab e l'incidenza di ADA diretti contro dostarlimab emersi durante il trattamento è risultata pari al 2,5%. Nell'1,3% dei pazienti sono stati rilevati anticorpi neutralizzanti. Nei pazienti che avevano sviluppato anticorpi anti-dostarlimab non sono emerse evidenze di alterazioni dell'efficacia o della sicurezza di dostarlimab.

Popolazione anziana

Dei 605 pazienti trattati con dostarlimab in monoterapia, il 51,6% aveva un'età inferiore a 65 anni, il 36,9% un'età compresa fra 65 e meno di 75 anni e l'11,5% un'età pari o superiore a 75 anni. Complessivamente non sono state riscontrate differenze nel profilo di sicurezza nei pazienti anziani (\geq 65 anni) rispetto ai soggetti più giovani ($<$ 65 anni).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Se si sospetta un sovradosaggio, la paziente deve essere sottoposta a monitoraggio per individuare segni o sintomi di reazioni o effetti avversi e deve essere istituito un appropriato trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antineoplastici, anticorpi monoclonali e coniugati farmaco-anticorpo, codice ATC: L01FF07

Meccanismo d'azione

Dostarlimab è un anticorpo monoclonale (mAB) umanizzato, della classe delle immunoglobuline G4 (IgG4), che si lega ai recettori PD-1 e ne blocca le interazioni di legame con i ligandi PD-L1 e PD-L2. L'inibizione della risposta immunitaria mediata dalla via di PD-1 determina l'inibizione delle funzioni dei linfociti T, quali proliferazione, produzione di citochine e attività citotossica. Dostarlimab potenzia le risposte dei linfociti T, comprese le risposte immunitarie antitumorali, impedendo il legame di PD-1 a PD-L1 e a PD-L2. In modelli tumorali murini singenici, il blocco dell'attività di PD-1 ha portato a riduzione della crescita tumorale.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di JEMPERLI sono state valutate nello studio GARNET, uno studio multicentrico, non controllato, in aperto, a coorti multiple parallele. Lo studio GARNET comprendeva coorti di espansione in soggetti con tumori solidi avanzati o ricorrenti con limitate opzioni terapeutiche disponibili. Nella coorte A1 sono state arruolate pazienti affette da CE con deficit del sistema di *mismatch repair* (dMMR)/elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H), in progressione durante o dopo il trattamento con un regime a base di platino.

Le pazienti hanno ricevuto 500 mg di dostarlimab ogni 3 settimane per 4 cicli, seguiti da 1 000 mg di dostarlimab ogni 6 settimane. Il trattamento è proseguito fino al verificarsi di tossicità inaccettabile o fino a progressione di malattia, fino a due anni.

Le principali misure di efficacia erano il tasso di risposta obiettiva (ORR) e la durata della risposta (DOR), valutati secondo revisione radiologica centrale indipendente in cieco in base ai criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*), versione 1.1. La popolazione di efficacia era definita come pazienti che al basale presentavano malattia misurabile secondo BICR (*Blinded Independent Central Review*) e avevano un follow-up di almeno 24 settimane oppure avevano un follow-up inferiore alle 24 settimane e avevano interrotto il trattamento a causa di eventi avversi o progressione di malattia.

In totale, 143 pazienti affette da CE dMMR/MSI-H sono state valutate ai fini dell'efficacia nello studio GARNET. Le caratteristiche al basale delle 143 pazienti sono riassunte di seguito: età mediana di 65 anni (il 52% aveva un'età pari o superiore a 65 anni); il 77% erano bianche, il 3,5% asiatiche e l'2,8% nere; e il *performance status* (PS) ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) era pari a 0 (39%) oppure 1 (61%). Al momento della diagnosi, il 21% delle pazienti affette da CE dMMR/MSI-H erano allo stadio IV secondo i criteri della Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*, FIGO). All'ingresso dello studio (lo stadio FIGO più recente), il 67% delle pazienti era allo stadio IV secondo la classificazione FIGO. Il numero mediano di linee di terapia precedenti era pari a uno: il 63% delle pazienti aveva ricevuto una linea precedente, il 37% aveva avuto due o più linee precedenti. Quarantanove pazienti (34%) avevano ricevuto il trattamento solo nel setting neoadiuvante o adiuvante prima di partecipare allo studio.

L'identificazione dello stato dMMR/MSI-H del tumore è stata effettuata in via prospettica sulla base di test locali. Per determinare l'espressione di dMMR/MSI-H nel materiale tumorale sono stati utilizzati i test diagnostici (IHC, PCR o NGS) disponibili localmente presso i diversi centri. La maggior parte dei centri ha utilizzato IHC essendo questo il test più comunemente disponibile.

La Tabella 4 riporta i dati di efficacia relativi alle 143 pazienti. La durata complessiva mediana del trattamento, espressa in settimane, è stata 34 (intervallo da 2 a 220). Il 24% dei soggetti che hanno ricevuto dostarlimab a qualsiasi dose hanno ricevuto un trattamento > 102 settimane (2 anni)..

Tabella 4. Risultati di efficacia dello studio GARNET per le pazienti con cancro endometriale dMMR/MSI-H	
Endpoint	Risultati (N = 143)^a
Tasso di risposta obiettiva (<i>Objective response rate, ORR</i>)	
ORR n (%) (IC 95%)	65 (45,5) (37,1; 54,0)
Tasso di risposta completa n (%)	23 (16,1)
Tasso di risposta parziale n (%)	42 (29,4)
Durata della risposta (<i>Duration of response, DOR</i>)^b	
Mediana in mesi (intervallo, <i>range</i>)	Non raggiunta
Pazienti con durata ≥ 12 mesi, n (%)	52 (80,0)
Pazienti con durata ≥ 24 mesi, n (%)	29 (44,6)
Tasso di controllo della malattia (<i>Disease control rate, DCR</i>)^c	
DCR n (%) (IC 95%)	86 (60,1) (51,6; 68,2)

IC: intervallo di confidenza

^a Dati di efficacia con un follow-up mediano di 27,6 mesi (data di cut-off 01 Nov 2021)

^b Per pazienti con una risposta parziale o completa.

^c Comprendente pazienti con risposta completa, risposta parziale e malattia stabile per almeno 12 settimane

Efficacia e stato PD-L1

È stata osservata attività clinica all'IHC indipendentemente dal PD-L1 Combined Positive Score (CPS) del tumore. La relazione tra stato PD-L1 ed efficacia è stata valutata post-hoc (data cut-off 1 marzo 2020) nelle pazienti della popolazione di efficacia nella Coorte A1 per le quali erano disponibili campioni di tessuto (N = 81). Fra le 23 pazienti con PD-L1 CPS < 1%, l'ORR è risultato pari a 30,4% (7/23, IC 95%: 13,2; 52,9) e fra le 58 pazienti con PD-L1 CPS ≥ 1%, l'ORR è risultato pari a 55,2% (32/58, IC 95%: 41,5; 68,3).

Pazienti anziani

Delle 108 pazienti trattate con dostarlimab nella popolazione di efficacia, il 50,0% aveva un'età superiore a 65 anni.

I risultati osservati nella popolazione anziana sono stati coerenti, con ORR secondo BIRC (IC 95%) del 42,6% (29,2%; 56;8%) nelle pazienti di età ≥ 65 anni.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con dostarlimab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento di tutte le patologie comprese nella categoria delle neoplasie maligne, ad eccezione delle neoplasie ematopoietiche e del tessuto linfoide (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Autorizzazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dostarlimab è stato caratterizzato utilizzando un'analisi farmacocinetica di popolazione in 477 pazienti che presentavano diversi tumori solidi, fra cui 267 pazienti affette da CE. Quando somministrato alla dose terapeutica raccomandata (500 mg somministrati per via endovenosa ogni 3 settimane per 4 somministrazioni, seguiti da 1 000 mg ogni 6 settimane), dostarlimab mostra un accumulo di circa 2 volte (C_{min}) a partire dal ciclo 4 e fino al ciclo 12, coerente con il valore di emivita terminale ($t_{1/2}$).

Assorbimento

Dostarlimab viene somministrato per via endovenosa, pertanto le stime di assorbimento non sono pertinenti.

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio di dostarlimab allo stato stazionario è circa di 5,3 L (CV%: 12,3%).

Biotrasformazione

Dostarlimab è un mAb terapeutico IgG4 che si ritiene venga catabolizzato in piccoli peptidi, aminoacidi e piccoli carboidrati da parte dei lisosomi tramite pinocitosi oppure endocitosi mediata da recettori. I prodotti di degradazione sono escreti per via renale oppure reimmessi nell'insieme delle sostanze nutritive senza produrre effetti biologici.

Eliminazione

La clearance media allo stato stazionario è pari a 0,007 L/h (CV%: 31,3%). Il valore di $t_{1/2}$ allo stato stazionario è di 25,4 giorni (CV%: 24,0%).

Linearità/Non linearità

L'esposizione (sia in termini di concentrazione massima [C_{max}] che di area sotto la curva di concentrazione-tempo, [AUC_{0-tau}] e [AUC_{0-inf}]) è risultata approssimativamente proporzionale alla dose.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Sulla base dell'efficacia e della sicurezza in rapporto all'esposizione, non risultano differenze clinicamente significative di efficacia e di sicurezza quando si raddoppia l'esposizione a dostarlimab. È stata mantenuta un'occupazione recettoriale completa, misurata sia tramite legame diretto a PD-1 che con test funzionale della produzione di interleuchina 2 (IL-2), per l'intero intervallo di somministrazione al regime posologico raccomandato.

Popolazioni speciali

Un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati dei pazienti indica che non vi sono effetti clinici importanti dell'età (intervallo (*range*): 24-86 anni), sesso, razza, etnia o tipo di tumore sulla clearance di dostarlimab.

Compromissione renale

La compromissione renale è stata valutata sulla base della clearance stimata della creatinina [CL_{CR} mL/min] (normale: $CL_{CR} \geq 90$ mL/min, n = 173; lieve: $CL_{CR} = 60-89$ mL/min, n = 210; moderata: $CL_{CR} = 30-59$ mL/min, n = 90; severa: $CL_{CR} = 15-29$ mL/min, n = 3; ESRD: $CL_{CR} < 15$ mL/min, n = 1). L'effetto della compromissione renale sulla clearance di dostarlimab è

stato valutato mediante analisi farmacocinetiche di popolazione in pazienti con compromissione renale lieve o moderata rispetto a pazienti con funzionalità renale normale. Non sono state riscontrate differenze clinicamente importanti in termini di clearance di dostarlimab tra pazienti con compromissione renale lieve o moderata e pazienti con funzionalità renale normale. I dati su pazienti con compromissione renale severa sono limitati.

Compromissione epatica

La compromissione epatica, definita secondo i criteri di disfunzione epatica del US National Cancer Institute, è stata valutata mediante bilirubina totale e AST (normale: bilirubina totale (TB) e $AST \leq$ limite superiore della norma (ULN), n = 425; lieve: $TB > ULN$ fino a 1,5 ULN o $AST > ULN$, n = 48; moderata: $TB > 1,5-3 ULN$, qualsiasi valore di AST, n = 4). L'effetto della compromissione epatica sulla clearance di dostarlimab è stato valutato mediante analisi farmacocinetiche di popolazione in pazienti con compromissione epatica lieve rispetto a pazienti con funzionalità epatica normale. Non sono state riscontrate differenze clinicamente importanti in termini di clearance di dostarlimab tra pazienti con compromissione epatica lieve e con funzionalità epatica normale. I dati su pazienti con compromissione epatica moderata sono limitati e non sono disponibili dati su pazienti con compromissione epatica severa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute di durata fino a 3 mesi in scimmie cynomolgus. Non sono stati condotti studi per determinare il potenziale cancerogeno o genotossico di dostarlimab. Non sono stati condotti studi sulla tossicità della riproduzione e dello sviluppo negli animali con dostarlimab. Il blocco della trasmissione dei segnali PD-L1 ha mostrato in modelli murini di gravidanza di compromettere la tolleranza nei confronti del feto e di portare a un aumento delle perdite fetali. Questi risultati indicano un rischio potenziale che la somministrazione di dostarlimab durante la gravidanza possa causare danni al feto, compreso un aumento della percentuale di aborti o feti nati morti.

In studi tossicologici a dosi ripetute a 1 mese e a 3 mesi condotti sulle scimmie, non sono stati riscontrati effetti evidenti sugli organi riproduttivi maschili e femminili. Tuttavia, questi risultati possono non essere rappresentativi del potenziale rischio clinico a causa dell'immaturità degli apparati riproduttivi degli animali utilizzati negli studi. La tossicità sulla fertilità, pertanto, è ancora sconosciuta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Trisodio citrato diidrato
Acido citrico monoidrato
L-arginina cloridrato
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

3 anni.

Dopo diluizione

Se il medicinale non viene utilizzato immediatamente, la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e per 6 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C) dal momento della preparazione/diluizione fino al termine della somministrazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 10 mL in vetro borosilicato trasparente di tipo I, con tappo in elastomero clorobutilico grigio laminato con fluoropolimero, sigillato da capsula in alluminio rimovibile, contenente 500 mg di dostarlimab.

Ogni scatola contiene un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione/diluizione

I medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per valutare la presenza di particelle e alterazioni di colore. JEMPERLI è una soluzione leggermente opalescente, da incolore a gialla. Eliminare il flaconcino se si osservano particelle visibili.

JEMPERLI è compatibile con sacche per infusione EV in polivinil cloruro (PVC) con o senza di(2-etilesil)ftalato (DEHP), etilen vinil acetato, polietilene (PE), polipropilene (PP) o miscela di poliolefine (PP+PE) e siringhe in PP.

Per la dose da 500 mg, prelevare 10 mL di JEMPERLI da un flaconcino e trasferirli in una sacca per infusione endovenosa contenente una soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio da 50 mg/mL (5%). La concentrazione finale della soluzione diluita deve essere compresa tra 2 mg/mL e 10 mg/mL. Può essere necessario eliminare un determinato volume del diluente dalla sacca per infusione endovenosa prima di aggiungervi il corrispondente volume di JEMPERLI.

- Ad esempio, nella preparazione di una dose da 500 mg in una sacca per infusione endovenosa di diluente da 250 mL, per ottenere una concentrazione di 2 mg/mL si dovrebbero eliminare 10 mL di diluente dalla sacca infusionale da 250 mL. Successivamente sarebbe necessario prelevare 10 mL di JEMPERLI dal flaconcino e trasferirli nella sacca infusionale

Per la dose da 1 000 mg, prelevare 10 mL di JEMPERLI da due flaconcini (prelevare 20 mL in totale) e trasferirli in una sacca per infusione endovenosa contenente una soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio da 50 mg/mL (5%). La concentrazione finale della soluzione diluita deve essere compresa tra 2 mg/mL e 10 mg/mL. Può essere necessario eliminare un determinato volume del diluente dalla sacca per infusione EV prima di aggiungervi il corrispondente volume di JEMPERLI.

- Ad esempio, nella preparazione di una dose da 1 000 mg in una sacca per infusione endovenosa di diluente da 500 mL, per ottenere una concentrazione di 2 mg/mL si dovrebbero eliminare 20 mL di diluente dalla sacca infusionale da 500 mL. Successivamente sarebbe necessario

prelevare da ciascuno dei due flaconcini 10 mL di JEMPERLI, per un totale di 20 mL, e transferirli nella sacca infusionale

Mescolare la soluzione diluita capovolgendola delicatamente. Non agitare la sacca per infusione così ottenuta. Eliminare l'eventuale porzione non utilizzata rimasta nel flaconcino.

Conservazione

Conservare nella confezione originale fino al momento della preparazione per proteggere il medicinale dalla luce. La dose preparata può essere conservata:

- a temperatura ambiente fino a 25 °C per un massimo di 6 ore dal momento della diluizione fino al termine dell'infusione;
- in frigorifero a temperatura da 2 °C a 8 °C per un massimo di 24 ore dal momento della diluizione fino al termine dell'infusione. Se è stata conservata in frigorifero, attendere che la soluzione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione.

Somministrazione

JEMPERLI deve essere somministrato da un operatore sanitario tramite infusione endovenosa della durata di 30 minuti utilizzando una pompa per infusione endovenosa. I tubi devono essere realizzati in PVC, silicone polimerizzato al platino o PP; i raccordi devono essere realizzati in PVC o policarbonato e gli aghi devono essere realizzati in acciaio inossidabile. Durante la somministrazione di JEMPERLI deve essere utilizzato un filtro in linea da 0,2 o 0,22 micron in polietersulfone (PES).

JEMPERLI non deve essere somministrato per via endovenosa rapida o con iniezione in bolo.

Non somministrare altri medicinali in concomitanza attraverso la stessa linea di infusione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1538/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 aprile 2021
Data del rinnovo più recente: 16 febbraio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ
POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A
CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di JEMPERLI (dostarlimab) in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del programma educativo con l'Autorità nazionale competente.

Il programma educativo ha l'intento di aumentare la consapevolezza dei pazienti in merito ai segni e ai sintomi delle potenziali reazioni avverse immuno-correlate associate al trattamento con dostarlimab.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurarsi che, in ogni Stato membro nel quale JEMPERLI viene commercializzato, a tutti gli operatori sanitari che prescriveranno JEMPERLI sia fornito il seguente materiale informativo:

- Scheda paziente.

La **Scheda paziente** deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- descrizione dei principali segni e sintomi delle reazioni avverse immuno-correlate
- importanza di avvertire immediatamente il medico curante/l'infermiere in caso di insorgenza o peggioramento dei sintomi, e importanza di non tentare di trattarli da soli
- importanza di portare sempre con sé la Scheda paziente e di mostrarla in occasione di ogni visita medica agli operatori sanitari diversi dal medico prescrittore (ad es. al pronto soccorso)
- i recapiti di contatto del medico prescrittore di JEMPERLI e un messaggio di avvertenza per gli operatori sanitari che intervengano in qualsiasi momento, anche in emergenza, che la paziente è in trattamento con JEMPERLI.

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14**bis** del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di dostarimab in pazienti adulte affette da cancro endometriale (CE) avanzato o ricorrente, con deficit del sistema di <i>mismatch repair</i> (dMMR)/elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H), progredito durante o dopo un precedente trattamento con un regime a base di platino, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dello studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, RUBY, che confronta l'efficacia e la sicurezza di dostarlimab in associazione a chemioterapia con la chemioterapia da sola in pazienti con cancro endometriale avanzato o ricorrente che non hanno ricevuto in precedenza terapia sistemica antitumorale per malattia avanzata o ricorrente. Il CSR deve essere presentato entro	31 agosto 2023

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

JEMPERLI 500 mg concentrato per soluzione per infusione
dostarlimab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino da 10 mL di concentrato sterile contiene 500 mg di dostarlimab.
Ogni mL di concentrato sterile contiene 50 mg di dostarlimab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: trisodio citrato diidrato, acido citrico monoidrato, L-arginina cloridrato, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino da 10 mL (500 mg)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso
Da utilizzare una sola volta

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Per il periodo di validità del medicinale ricostituito, vedere il foglio illustrativo.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Dublin 24
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1538/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

JEMPERLI 500 mg concentrato sterile
dostarlimab
EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 mL (500 mg)

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

JEMPERLI 500 mg concentrato per soluzione per infusione dostarlimab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le fornirà una Scheda paziente. Si assicuri di avere la Scheda sempre con sé finché sarà in trattamento con JEMPERLI.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è JEMPERLI e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato JEMPERLI
3. Come viene somministrato JEMPERLI
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare JEMPERLI
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è JEMPERLI e a cosa serve

JEMPERLI contiene il principio attivo dostarlimab, che è un *anticorpo monoclonale*, un tipo di proteina destinato a riconoscere una specifica sostanza bersaglio nell'organismo, legandosi a essa.

JEMPERLI agisce aiutando il sistema immunitario a contrastare il cancro.

JEMPERLI si usa negli adulti per il trattamento di un tipo di tumore chiamato *cancro endometriale* (tumore del rivestimento dell'utero). Viene somministrato quando il tumore si è diffuso o non può essere rimosso chirurgicamente, ed è in progressione durante o dopo un trattamento precedente.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato JEMPERLI

Non le deve essere somministrato JEMPERLI:

- se è allergico a dostarlimab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato JEMPERLI se presenta:

- problemi al sistema immunitario;
- problemi ai polmoni o nel respirare;
- problemi al fegato o ai reni;
- grave eruzione cutanea;
- un qualsiasi altro problema medico.

Sintomi a cui deve prestare attenzione

JEMPERLI può avere effetti indesiderati gravi, che possono a volte diventare potenzialmente pericolosi per la vita e portare alla morte. Questi effetti indesiderati possono verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento, o anche dopo la fine del trattamento. Potrebbe manifestare più effetti indesiderati contemporaneamente.

Presti attenzione ai possibili sintomi, di modo che il medico le possa somministrare un trattamento per gli effetti indesiderati, se necessario.

➔ **Legga le informazioni** riportate al paragrafo 4 sotto “Sintomi degli effetti indesiderati gravi”. Se ha qualsiasi dubbio o preoccupazione, si rivolga al medico o all’infermiere.

Bambini e adolescenti

JEMPERLI non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e JEMPERLI

Informi il medico o l’infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Alcuni medicinali possono interferire con gli effetti di JEMPERLI:

- medicinali che indeboliscono il sistema immunitario – ad esempio, *corticosteroidi* come prednisone.

➔ **Informi il medico** se sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali.

Tuttavia, una volta in trattamento con JEMPERLI, il medico potrebbe somministrarle corticosteroidi per ridurre eventuali effetti indesiderati.

Gravidanza

- **Non le deve essere somministrato JEMPERLI se è in gravidanza**, a meno che il medico non lo raccomandi in modo specifico.
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico prima che le venga somministrato questo medicinale.
- JEMPERLI può causare danni o morte del feto.
- Se è una donna in età fertile, deve utilizzare un metodo **contraccettivo** efficace durante il trattamento con JEMPERLI e per almeno 4 mesi dopo la somministrazione dell’ultima dose.

Allattamento

- Se sta allattando con latte materno **chieda consiglio al medico** prima che le venga somministrato questo medicinale.
- **Non deve allattare** durante il trattamento e per almeno 4 mesi dopo la somministrazione dell’ultima dose di JEMPERLI.
- Non è noto se il principio attivo di JEMPERLI sia escreto nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che JEMPERLI influisca sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, se manifesta effetti indesiderati che influenzano la sua capacità di concentrazione e reazione, preste particolare attenzione quando guida veicoli o utilizza macchinari.

JEMPERLI contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”. Tuttavia, prima della somministrazione, JEMPERLI viene miscelato con una soluzione che può contenere sodio. Si rivolga al medico se segue una dieta a basso contenuto di sale.

3. Come viene somministrato JEMPERLI

JEMPERLI le sarà somministrato presso una struttura ospedaliera o una clinica, sotto la supervisione di un medico specializzato nel trattamento antitumorale.

La dose raccomandata di JEMPERLI è pari a 500 mg ogni 3 settimane per 4 somministrazioni, seguita da 1 000 mg ogni 6 settimane per tutti i cicli successivi.

Il medico le somministrerà JEMPERLI tramite fleboclisi in vena (*infusione endovenosa*) della durata di circa 30 minuti.

Il medico deciderà di quanti trattamenti ha bisogno.

Se dimentica un appuntamento per la somministrazione di JEMPERLI

➔ **Contatti immediatamente il medico o la struttura ospedaliera** per fissare un'altra seduta.

È estremamente importante che non salti alcuna dose di medicinale.

Se interrompe la somministrazione di JEMPERLI

L'interruzione del trattamento può interrompere l'effetto del farmaco. Non interrompa il trattamento con JEMPERLI senza averne prima discusso con il medico.

Scheda paziente

Potrà trovare le informazioni importanti di questo foglio illustrativo nella Scheda paziente che il medico le ha consegnato. È importante che conservi questa Scheda paziente e la mostri al partner o a chi la assiste.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni di questi effetti indesiderati possono essere gravi ed è necessario che sappia quali sono i sintomi a cui deve prestare attenzione.

Sintomi degli effetti indesiderati gravi

JEMPERLI può causare effetti indesiderati gravi. Se sviluppa sintomi, **deve informare il medico o l'infermiere il prima possibile**. Il medico potrebbe somministrarle altri medicinali per ridurre i sintomi e prevenire complicanze più gravi. Il medico potrebbe inoltre decidere di farle saltare una dose di JEMPERLI o di interrompere completamente il trattamento.

Condizioni	Possibili sintomi
Infiammazione dei polmoni (<i>polmonite</i>)	<ul style="list-style-type: none">• respiro affannoso• dolore al torace• comparsa o peggioramento della tosse
Infiammazione dell'intestino (<i>colite, enterite</i>)	<ul style="list-style-type: none">• diarrea o evacuazioni più frequenti del solito• feci nere, catramose, appiccicose; muco o sangue nelle feci• forte dolore o dolorabilità nella regione addominale• nausea, vomito
Infiammazione dell'esofago e dello stomaco (<i>esofagite, gastrite</i>)	<ul style="list-style-type: none">• difficoltà di deglutizione• diminuzione dell'appetito• bruciore al petto (bruciore di stomaco)• dolore al petto o alla parte superiore dell'addome

Condizioni	Possibili sintomi
	<ul style="list-style-type: none"> • sensazione di malessere (nausea), malessere (vomito)
Infiammazione del fegato (<i>epatite</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • nausea, vomito • perdita di appetito • dolore sul lato destro dell'addome • ingiallimento della pelle o della parte bianca dell'occhio • urine scure • sanguinamento o formazione di lividi con maggiore facilità
Infiammazione delle ghiandole ormonali (<i>in particolare tiroide, ipofisi, surreni e pancreas</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • battito cardiaco accelerato • perdita o aumento di peso • aumento della sudorazione • perdita di capelli • sensazione di freddo • stitichezza • dolore addominale • voce più profonda • dolori muscolari • capogiri o svenimento • mal di testa persistente o insolito
Diabete di tipo 1, inclusa chetoacidosi diabetica (acido nel sangue dovuto a diabete)	<ul style="list-style-type: none"> • avere più fame o sete del solito • bisogno di urinare più frequentemente anche di notte • perdita di peso • sensazione di malessere (nausea), malessere (vomito) • dolore addominale • sensazione di stanchezza • sonnolenza insolita • difficoltà a pensare chiaramente • alito di odore dolce o fruttato • respirazione profonda o veloce
Infiammazione dei reni (<i>nefrite</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • alterazioni nella quantità o nel colore delle urine • gonfiore alle caviglie • perdita di appetito • sangue nelle urine
Infiammazione della pelle	<ul style="list-style-type: none"> • eruzione cutanea, prurito, desquamazione o ulcere cutanee • ulcere nella bocca, nel naso, nella gola o nell'area genitale
Infiammazione del muscolo cardiaco (<i>miocardite</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • difficoltà respiratorie • capogiri o svenimento • febbre • dolore al petto e costrizione al petto • sintomi simil-influenzali
Infiammazione del cervello e del sistema nervoso (<i>sindrome miastenica/miastenia gravis, sindrome di Guillain-Barré, encefalite</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • rigidità del collo • mal di testa • febbre, brividi • vomito • sensibilità degli occhi alla luce • debolezza dei muscoli oculari, palpebre cadenti • secchezza oculare e visione offuscata • difficoltà di deglutizione, bocca secca • linguaggio alterato • confusione e sonnolenza • capogiri • sensazione di spilli o formicolio alle mani e ai piedi

Condizioni	Possibili sintomi
	<ul style="list-style-type: none"> • dolori muscolari • difficoltà a camminare o sollevare oggetti • battito cardiaco o pressione sanguigna anomali
Infiammazione del midollo spinale (<i>mielite</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • dolore • intorpidimento • formicolio o debolezza di braccia o gambe • problemi vescicali o intestinali, incluso bisogno di urinare più frequentemente, incontinenza urinaria, difficoltà a urinare e stipsi
Infiammazione degli occhi	<ul style="list-style-type: none"> • alterazioni della vista
Infiammazione di altri organi	<ul style="list-style-type: none"> • dolori muscolari o articolari intensi o persistenti • forte debolezza muscolare • mani o piedi gonfi o freddi • senso di stanchezza

Reazioni da infusione

In seguito a un'infusione alcune persone possono avere reazioni simili a quelle di un'allergia. Queste si verificano in genere a distanza di alcuni minuti o ore, ma possono comparire fino a 24 ore dopo il trattamento.

I sintomi includono:

- respiro affannoso o sibilo respiratorio;
- prurito o eruzione cutanea;
- arrossamento;
- capogiri;
- brividi o tremori;
- febbre;
- calo della pressione arteriosa (sensazione di svenimento).

Rigetto di trapianto di organo solido e altre complicanze, tra cui malattia da trapianto contro l'ospite (GvHD), in soggetti che hanno ricevuto un trapianto di midollo osseo (cellule staminali) con uso di cellule staminali da donatore (allogenico). Queste complicanze possono essere gravi e possono portare alla morte. Queste complicanze possono manifestarsi se il trapianto è avvenuto sia prima che dopo il trattamento con JEMPERLI. Il medico la terrà sotto controllo per monitorare queste complicanze.

➔ **Contatti immediatamente il medico** se pensa di avere una reazione.

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati con dostarlimab in monoterapia.

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare **più di 1** persona su 10):

- riduzione del numero di globuli rossi (*anemia*);
- riduzione dell'attività tiroidea;
- diarrea, nausea, vomito;
- arrossamento della pelle o eruzione cutanea; formazione di vescicole sulla pelle o sulle mucose; prurito cutaneo;
- dolori articolari;
- temperatura elevata, febbre;
- aumento dei livelli degli enzimi epatici nel sangue.

➔ **Consulti la tabella** sopra riportata per conoscere i sintomi dei possibili effetti indesiderati gravi.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare **fino a 1** persona su 10)

- eccessiva funzionalità della tiroide;
- ridotta secrezione di ormoni surrenalici (*insufficienza surrenalica*);

- infiammazione dei polmoni;
 - infiammazione del rivestimento dell'intestino (*colon*);
 - infiammazione del pancreas;
 - infiammazione dello stomaco;
 - infiammazione del fegato;
 - dolori muscolari;
 - brividi;
 - reazione all'infusione;
 - reazione di ipersensibilità all'infusione.
- ➔ **Consulti la tabella** sopra riportata per conoscere i sintomi dei possibili effetti indesiderati gravi.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare **fino a 1** persona su 100)

- infiammazione del cervello;
- distruzione dei globuli rossi (*anemia emolitica autoimmune*);
- infiammazione dell'ipofisi, ghiandola situata alla base del cervello;
- infiammazione della tiroide;
- diabete di tipo 1 o complicanze del diabete (*chetoacidosi diabetica*);
- infiammazione dell'esofago;
- una condizione nella quale i muscoli diventano deboli e manifestano rapido affaticamento (*miastenia gravis o sindrome miastenica*);
- infiammazione della muscolatura cardiaca;
- infiammazione delle articolazioni;
- infiammazione dei muscoli;
- infiammazione dell'occhio – iride (parte colorata) e corpo ciliare (area attorno all'iride);
- infiammazione dei reni;
- infiammazione in tutto il corpo.

➔ **Consulti la tabella** sopra riportata per conoscere i sintomi dei possibili effetti indesiderati gravi.

➔ **Contatti il medico o l'infermiere il prima possibile** se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare JEMPERLI

Dostarlimab le sarà somministrato presso una struttura ospedaliera o una clinica, e gli operatori sanitari saranno responsabili della sua conservazione.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Se non viene utilizzata immediatamente, l'infusione preparata può essere conservata fino a 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o per 6 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C), dal momento della preparazione/diluizione fino al termine della somministrazione.

Non usi questo medicinale se contiene particelle visibili.

Non conservi il medicinale non utilizzato per il riutilizzo. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene JEMPERLI

- Il principio attivo è dostarlimab.
- Un flaconcino da 10 mL di concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile) contiene 500 mg di dostarlimab.
- Ogni mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 50 mg di dostarlimab.
- Gli altri componenti sono trisodio citrato diidrato, acido citrico monoidrato, L-arginina cloridrato, sodio cloruro, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di JEMPERLI e contenuto della confezione

JEMPERLI è una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a gialla, essenzialmente priva di particelle visibili.

È disponibile in scatole contenenti un flaconcino in vetro.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334
info.lt@gsk.com

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija**Magyarország**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Irlanda del Nord)

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Preparazione/diluizione, conservazione e somministrazione della soluzione per infusione

- I medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per verificare l'eventuale presenza di particelle e alterazioni di colore. JEMPERLI è una soluzione leggermente opalescente, da incolore a gialla. Eliminare il flaconcino se si osservano particelle visibili.
- JEMPERLI è compatibile con sacche per infusione EV in polivinil cloruro (PVC) con o senza di(2-etilesil)ftalato (DEHP), etilen vinil acetato, polietilene (PE), polipropilene (PP) o miscela di poliolefine (PP+PE) e siringhe in PP.
- Per la dose da 500 mg, prelevare 10 mL di JEMPERLI da un flaconcino e trasferirli in una sacca per infusione endovenosa contenente una soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio da 50 mg/mL (5%). La concentrazione finale della soluzione diluita deve essere compresa tra 2 mg/mL e 10 mg/mL. Può essere necessario eliminare un determinato volume del diluente dalla sacca per infusione EV prima di aggiungervi il corrispondente volume di JEMPERLI.
 - Ad esempio, nella preparazione di una dose da 500 mg in una sacca per infusione EV di diluente da 250 mL, per ottenere una concentrazione di 2 mg/mL si dovrebbero eliminare 10 mL di diluente dalla sacca infusione da 250 mL. Successivamente sarebbe necessario prelevare 10 mL di JEMPERLI dal flaconcino e trasferirli nella sacca infusione
- Per la dose da 1 000 mg, prelevare 10 mL di JEMPERLI da ciascuno dei due flaconcini (prelevare 20 mL in totale) e trasferirli in una sacca per infusione endovenosa contenente una soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio da 50 mg/mL (5%). La concentrazione finale della soluzione diluita deve essere compresa tra 2 mg/mL e 10 mg/mL. Può essere necessario eliminare una parte del diluente dalla sacca per infusione EV prima di aggiungervi il corrispondente volume di JEMPERLI.
 - Ad esempio, nella preparazione di una dose da 1 000 mg in una sacca per infusione EV di diluente da 500 mL, per ottenere una concentrazione di 2 mg/mL si dovrebbero eliminare 20 mL di diluente dalla sacca infusione da 500 mL. Successivamente sarebbe necessario prelevare da ciascuno dei due flaconcini 10 mL di JEMPERLI, per un totale di 20 mL, e trasferirli nella sacca infusione
- Mescolare la soluzione diluita capovolgendola delicatamente. Non agitare la sacca per infusione così ottenuta. Eliminare l'eventuale porzione non utilizzata rimasta nel flaconcino.
- Conservare nella confezione originale fino al momento della preparazione per proteggere il medicinale dalla luce. La dose preparata può essere conservata:
 - a temperatura ambiente (fino a 25 °C) per un massimo di 6 ore dal momento della diluizione fino al termine dell'infusione;

- in frigorifero (2 °C – 8 °C) per un massimo di 24 ore dal momento della diluizione fino al termine dell'infusione. Se è stata conservata in frigorifero, attendere che la soluzione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione.
- JEMPERLI deve essere somministrato da un operatore sanitario tramite infusione endovenosa della durata di 30 minuti utilizzando una pompa per infusione endovenosa.
- I tubi devono essere realizzati in PVC, silicone polimerizzato al platino o PP; i raccordi devono essere realizzati in PVC o policarbonato e gli aghi devono essere realizzati in acciaio inossidabile.
- Durante la somministrazione di JEMPERLI deve essere utilizzato un filtro in linea da 0,2 o 0,22 micron in polietersulfone (PES)
- JEMPERLI non deve essere somministrato per via endovenosa rapida o con iniezione in bolo.
- Non somministrare altri medicinali in concomitanza attraverso la stessa linea di infusione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.