

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

JEMPERLI 500 mg solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de 10 ml de solution à diluer pour perfusion contient 500 mg de dostarlimab.

Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg de dostarlimab.

Le dostarlimab est un anticorps monoclonal (AcM) humanisé (immunoglobuline G4 [IgG4]) anti-PD-1 (programmed cell death protein-1), produit par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules de mammifères, d'ovaire de hamster chinois (CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (stérile).

Solution transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune, essentiellement sans particules visibles.

La solution à diluer pour perfusion a un pH d'environ 6,0 et une osmolalité d'environ 300 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

JEMPERLI est indiqué en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant, qui présente une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) et candidates à un traitement systémique.

JEMPERLI est indiqué en monothérapie pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, dMMR)/MSI-H, en progression après ou pendant une chimiothérapie à base de platine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins spécialistes qualifiés et expérimentés dans le traitement du cancer.

La détermination du statut dMMR/MSI-H de la tumeur doit être faite en utilisant une méthode validée telles que IHC, PCR ou NGS * (voir rubrique 5.1 pour les informations sur les tests utilisés dans les essais cliniques).

*IHC=immunohistochimie ; PCR= réaction en chaîne par polymérase ; NGS= séquençage de nouvelle génération

Posologie

JEMPERLI en association avec le carboplatine et le paclitaxel

Lorsque JEMPERLI est administré en association avec le carboplatine et le paclitaxel, se référer aux informations de prescription complètes des produits individuels (voir aussi la rubrique 5.1).

La dose recommandée est de 500 mg de dostarlimab toutes les 3 semaines en association avec le carboplatine et le paclitaxel toutes les 3 semaines pendant 6 cycles suivi de 1000 mg de dostarlimab en monothérapie toutes les 6 semaines pour tous les cycles suivants.

Le schéma posologique en association avec le carboplatine et le paclitaxel est présenté dans le Tableau 1.

Tableau 1. Schéma posologique pour JEMPERLI en association avec le carboplatine et le paclitaxel

	500 mg une fois toutes les 3 semaines en association avec le carboplatine et le paclitaxel ^a (1 Cycle = 3 semaines)						1000 mg une fois toutes les 6 semaines en monothérapie jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable (1 Cycle = 6 semaines)			
Cycle	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7	Cycle 8	Cycle 9	Continuer à administrer toutes les 6 semaines
Semaine	1	4	7	10	13	16	19	25	31	

3 semaines entre le Cycle 6 et le Cycle 7

^a Administrer le dostarlimab avant le carboplatine et le paclitaxel le même jour.

L'administration de dostarlimab doit se poursuivre selon le calendrier recommandé jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée allant jusqu'à 3 ans (voir rubrique 5.1).

JEMPERLI en monothérapie

La dose recommandée en monothérapie est de 500 mg de dostarlimab toutes les 3 semaines pour les 4 premiers cycles, puis de 1 000 mg toutes les 6 semaines pour tous les cycles suivants.

Le schéma posologique en monothérapie est présenté dans le Tableau 2.

Tableau 2. Schéma posologique pour JEMPERLI en monothérapie

	500 mg une fois toutes les 3 semaines (1 cycle = 3 semaines)				1 000 mg une fois toutes les 6 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable (1 cycle = 6 semaines)			
Cycle	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7	Continuer à administrer toutes les 6 semaines
Semaine	1	4	7	10	13	19	25	

3 semaines entre le cycle 4 et le cycle 5

L'administration de dostarlimab doit se poursuivre selon le calendrier recommandé jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable (voir rubrique 5.1).

Modifications de la dose

Réduire la dose n'est pas recommandé. Il peut être nécessaire de retarder l'administration ou d'arrêter le traitement si le profil de sécurité et de tolérance observé individuellement le requiert. Les modifications recommandées pour la gestion des effets indésirables sont précisées dans le tableau 3.

Les recommandations détaillées pour la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique et des réactions liées à la perfusion sont décrites à la rubrique 4.4.

Tableau 3. Recommandations pour la suspension ou l'arrêt de JEMPERLI		
Effets indésirables d'origine immunologique	Grade de sévérité^a	Modification de traitement
Colite	2 ou 3	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes de toxicité sont revenus aux grades 0 ou 1.
	4	Arrêter définitivement le traitement.
Hépatite	Grade 2 avec ASAT ^b ou ALAT ^c > 3 et jusqu'à 5 x LSN ^d ou bilirubine totale > 1,5 et jusqu'à 3 x LSN	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes de toxicité sont revenus aux grades 0 ou 1.
	Grade ≥ 3 avec ASAT ou ALAT > 5x LSN ou bilirubine totale > 3 x LSN	Arrêter définitivement le traitement (voir exception ci-dessous) ^e
Diabète sucré de type 1 (DT1)	3 ou 4 (hyperglycémie)	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque la patiente est stabilisée sur le plan clinique et métabolique après une prise en charge adéquate.
Hypophysite ou insuffisance surrénalienne	2, 3 ou 4	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes sont revenus au grade 0 ou 1. Arrêter définitivement le traitement en cas de récurrence ou d'aggravation malgré une hormonothérapie adéquate.
Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie	3 ou 4	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes sont revenus au grade 0 ou 1.
Pneumopathie inflammatoire	2	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes sont revenus aux grades 0 ou 1. Arrêter définitivement le traitement si la patiente revient à une sévérité de grade 2.
	3 ou 4	Arrêter définitivement le traitement.

Tableau 3. Recommandations pour la suspension ou l'arrêt de JEMPERLI		
Effets indésirables d'origine immunologique	Grade de sévérité^a	Modification de traitement
Néphrite	2	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes sont revenus au grade 0 ou 1.
	3 ou 4	Arrêter définitivement le traitement.
Réactions dermatologiques exfoliatives (par exemple syndrome de Stevens-Johnson, de Lyell, DRESS)	Suspecté	Suspendre le traitement pour tout grade. Reprendre l'administration du traitement si réaction non confirmée et lorsque les symptômes sont revenus au grade 0 ou 1.
	Confirmé	Arrêter définitivement le traitement.
Myocardite	2,3 ou 4	Arrêter définitivement le traitement.
Toxicités neurologiques sévères (syndrome myasthénique/myasthénie grave, syndrome de Guillain-Barré, encéphalite, myélite transverse)	2,3 ou 4	Arrêter définitivement le traitement.
Autres effets indésirables d'origine immunologique (y compris mais sans s'y limiter : myosites, sarcoïdoses, anémies hémolytiques auto-immunes, pancréatites, iridocyclites, uvéites, cétoacidoses diabétiques, arthralgie, rejets de greffes d'organes solides, réaction du greffon contre l'hôte)	3	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes sont revenus au grade 0 ou 1.
	4	Arrêter définitivement le traitement.
Récidive d'effets indésirables d'origine immunologique après leur retour à un grade de sévérité ≤ 1 (excepté pour la pneumopathie inflammatoire, voir ci-dessus)	3 ou 4	Arrêter définitivement le traitement.
Autres effets indésirables	Grade de sévérité^a	Modification de traitement

Tableau 3. Recommandations pour la suspension ou l'arrêt de JEMPERLI		
Effets indésirables d'origine immunologique	Grade de sévérité^a	Modification de traitement
Réactions liées à la perfusion	2	Suspendre le traitement. Si la réaction disparaît dans l'heure qui suit l'arrêt de la perfusion, celle-ci pourra être reprise à 50 % du débit de perfusion initial ; sinon, recommencer la perfusion si les symptômes disparaissent avec une prémédication. Si les symptômes reviennent à un grade 2 avec une prémédication adéquate, arrêter définitivement le traitement.
	3 ou 4	Arrêter définitivement le traitement.

^a Les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute : Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0.

^b ASAT = aspartate aminotransférase

^c ALAT = alanine aminotransférase

^d LSN = limite supérieure à la normale

^e Chez les patientes présentant des métastases hépatiques et une augmentation du taux d'ASAT ou d'ALAT de grade 2 à l'initiation du traitement, si une augmentation des taux d'ASAT ou l'ALAT de $\geq 50\%$ par rapport à l'inclusion est observée pendant au moins 1 semaine, le traitement doit être arrêté.

Carte patiente

Tous les prescripteurs de JEMPERLI doivent informer les patientes de la « Carte Patiente », qui explique la démarche à suivre en cas de survenue de tout symptôme évocateur d'un effet indésirable d'origine immunologique. Le médecin doit remettre la « Carte Patiente » à chaque patiente.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patientes âgées de 65 ans et plus. Les données cliniques sur l'utilisation de dostarlimab chez des patientes âgées de 75 ans et plus sont limitées (voir section 5.1).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale à un stade terminal et sous dialyse sont limitées (voir section 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère. Les données chez les patientes présentant une insuffisance hépatique modérée sont limitées et aucune donnée n'est disponible chez les patientes présentant une insuffisance hépatique sévère (voir section 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de JEMPERLI chez l'enfant et l'adolescente âgées de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

JEMPERLI doit être utilisé exclusivement en perfusion intraveineuse. JEMPERLI doit être administré en perfusion intraveineuse à l'aide d'une pompe à perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.

JEMPERLI ne doit pas être administré par injection rapide ou en bolus intraveineux.

Pour les instructions sur la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom commercial et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Effets indésirables d'origine immunologique

Des effets indésirables d'origine immunologique, potentiellement sévères voire fatals, peuvent survenir chez les patients recevant des anticorps qui bloquent la voie de signalisation PD-1/PD-L1 (programmed cell death protein-1/programmed death-ligand 1), dont le dostarlimab fait partie. Bien que les effets indésirables d'origine immunologique se produisent habituellement pendant le traitement par anti-PD-1/PD-L1, les symptômes peuvent également se manifester après l'arrêt du traitement. Les effets indésirables d'origine immunologique peuvent survenir au niveau de tous types d'organe ou tissu et affecter plus d'un système d'organe simultanément. La liste des effets indésirables importants d'origine immunologique mentionnée dans cette rubrique ne mentionne pas tous les effets indésirables d'origine immunologiques graves et fatals possibles.

La détection et la prise en charge précoce des effets indésirables d'origine immunologique sont essentielles afin de garantir la sécurité de l'utilisation des anticorps anti-PD-1/PD-L1. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter les signes et symptômes évocateurs d'effets indésirables d'origine immunologique. Les tests hématologiques et biologiques, notamment les tests hépatiques, rénaux et de la fonction thyroïdienne, doivent être réalisés avant l'instauration du traitement et régulièrement pendant le traitement. Toute suspicion d'effets indésirables d'origine immunologique devra faire l'objet d'une évaluation adéquate, incluant une consultation auprès d'un spécialiste.

En fonction de la sévérité de l'effet indésirable, le traitement par dostarlimab devra être suspendu ou définitivement arrêté et un traitement par corticoïdes (1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent) ou tout autre traitement approprié devra être instauré (voir ci-dessous et rubrique 4.2). Lorsque l'effet indésirable revient à un grade de sévérité ≤ 1 , le traitement par corticoïde doit être progressivement diminué et poursuivi pendant 1 mois ou plus. Sur la base des données limitées issues des études cliniques réalisées chez des patientes chez lesquelles les effets indésirables d'origine immunologique ne pouvaient pas être contrôlés par un corticoïde, l'administration d'autres immunosuppresseurs systémiques peut être envisagée. Un traitement hormonal substitutif doit être instauré pour les endocrinopathies le cas échéant.

Le traitement par dostarlimab doit être définitivement arrêté en cas de récurrence d'un effet indésirable d'origine immunologique d'une sévérité de grade 3 et de tout effet indésirable d'origine immunologique d'une sévérité de grade 4, à l'exception des endocrinopathies qui sont contrôlées par une hormonothérapie de substitution et sauf indication contraire précisée dans le Tableau 3.

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique

Des cas de pneumopathie inflammatoire ont été rapportés chez des patientes traitées par dostarlimab (voir rubrique 4.8). Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter tout signe ou symptôme évocateur d'une pneumopathie inflammatoire. Toute suspicion de pneumopathie inflammatoire doit être confirmée par radiographie ; les autres causes doivent être éliminées. La prise en charge des patientes consistera en des modifications du traitement par dostarlimab et l'administration de corticoïdes (voir rubrique 4.2).

Colite d'origine immunologique

Le dostarlimab peut provoquer une colite d'origine immunologique (voir rubrique 4.8). Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter tout signe et symptôme évocateur de colite. La prise en charge des patientes consistera en une modification du traitement par dostarlimab et l'administration d'agents anti-diarrhéiques et de corticoïdes (voir rubrique 4.2).

Hépatite d'origine immunologique

Le dostarlimab peut provoquer une hépatite d'origine immunologique (voir rubrique 4.8). La fonction hépatique doit faire l'objet d'une surveillance régulière en fonction de l'évaluation clinique et tout changement détecté conduira à une modification du traitement par dostarlimab et l'administration de corticoïdes (voir rubrique 4.2).

Endocrinopathies d'origine immunologique

Des endocrinopathies d'origine immunologique, parmi lesquelles une hypothyroïdie, une hyperthyroïdie, une thyroïdite, une hypophysite, un diabète sucré de type 1, une acidocétose diabétique et une insuffisance surrénalienne, ont été rapportées chez des patientes traitées par dostarlimab (voir rubrique 4.8).

Hypothyroïdie et hyperthyroïdie

Des cas d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie d'origine immunologique (y compris une thyroïdite) ont été rapportés chez des patientes recevant dostarlimab, et une hypothyroïdie peut être consécutive à une hyperthyroïdie. Des tests de la fonction thyroïdienne doivent être effectués avant le traitement, puis régulièrement pendant le traitement, ainsi qu'en fonction de l'évaluation clinique, afin de détecter toute anomalie de la fonction thyroïdienne. Les cas d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie d'origine immunologique (y compris une thyroïdite) doivent être pris en charge comme recommandé à la rubrique 4.2.

Insuffisance surrénalienne

Des cas d'insuffisance surrénalienne d'origine immunologique ont été rapportés chez des patientes traitées par dostarlimab. Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter tout signe ou symptômes cliniques évoquant une insuffisance surrénalienne. Les cas d'insuffisance surrénalienne symptomatique doivent être pris en charge comme recommandé à la rubrique 4.2.

Néphrite d'origine immunologique

Le dostarlimab peut provoquer une néphrite d'origine immunologique (voir rubrique 4.8). Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter une éventuelle modification de la fonction rénale. La prise en charge des patientes consistera en une modification du traitement par dostarlimab et l'administration de corticoïdes (voir rubrique 4.2).

Eruption cutanée d'origine immunologique

Des réactions cutanées d'origine immunologique, incluant des lésions de type pemphigoïde (voir rubrique 4.8), ont été rapportées chez des patients recevant du dostarlimab. Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter tout signe et symptôme évocateur d'une éruption cutanée d'origine immunologique. Les réactions dermatologiques exfoliatives doivent être prises en charge comme recommandé à la rubrique 4.2. Des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés chez des patients traités avec des inhibiteurs de PD-1.

Le dostarlimab doit être utilisé avec prudence chez toute patiente ayant déjà développé une réaction indésirable cutanée sévère ou menaçant le pronostic vital lors d'un traitement antérieur par d'autres agents anticancéreux immuno-stimulants.

Arthralgie d'origine immunologique

Des cas d'arthralgie d'origine immunologique ont été rapportés chez des patientes recevant du dostarlimab (voir rubrique 4.8). Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter tout signe ou symptôme évocateur d'une arthralgie. Les cas suspectés d'arthralgie d'origine immunologique doivent être confirmés et les autres causes doivent être exclues. La prise en charge des patientes consistera en une modification du traitement par dostarlimab et l'administration de corticoïdes (voir rubrique 4.2).

Autres effets indésirables d'origine immunologique

Étant donné le mécanisme d'action du dostarlimab, d'autres effets indésirables d'origine immunologique peuvent survenir, y compris des effets indésirables potentiellement graves (par exemple, myosite, myocardite, encéphalite, neuropathie démyélinisante (y compris le syndrome de Guillain Barré), sarcoïdose). Les effets indésirables d'origine immunologique cliniquement significatifs et rapportés chez moins de 1 % des patientes traitées par dostarlimab en monothérapie dans le cadre des études cliniques incluaient : encéphalite, anémie hémolytique auto-immune, pancréatite, iridocyclite et uvéite. Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter tout signe et symptôme évocateur d'un effet indésirable d'origine immunologique et le cas échéant, être pris en charge comme recommandé à la rubrique 4.2. Des cas de rejet de greffes d'organes solides ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs du PD-1 dans le cadre de la surveillance après la mise sur le marché. Le traitement par dostarlimab peut augmenter le risque de rejet chez les patientes ayant bénéficié d'une greffe d'organe solide. Chez ces patientes, le bénéfice escompté du traitement par dostarlimab devra être évalué par rapport au risque du rejet d'organe encouru.

Des complications graves voire d'issue fatale peuvent survenir chez des patientes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogéniques avant ou après traitement par un anticorps anti PD-1 ou PD-L1. Les complications associées à la greffe incluent des formes suraigües, aiguës ou chroniques de réaction du greffon contre l'hôte (GVH), des maladies veino-occlusives hépatiques après avoir réduit l'intensité du traitement de conditionnement et des syndromes fébriles nécessitant la prise de corticoïdes (sans cause infectieuse identifiée). Ces complications peuvent survenir malgré la mise en place d'un traitement médical entre l'administration d'un anti PD-1/PD-L1 et la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. Ces patientes requièrent une étroite surveillance afin de détecter tout signe de complication liée à la transplantation et une prise en charge rapide le cas échéant. Le bénéfice attendu d'un traitement par un anticorps bloquant la liaison PD-1/PD-L1 avant ou après une GCSH allogénique devra être évalué par rapport aux risques encourus.

Réactions liées à la perfusion

Le dostarlimab peut provoquer des réactions liées à la perfusion qui peuvent être sévères (voir rubrique 4.8). En cas de réaction liées à la perfusion sévère (grade 3) ou engageant le pronostic vital (grade 4), la perfusion doit être interrompue et le traitement par dostarlimab définitivement arrêté (voir rubrique 4.2).

Patientes exclues des essais cliniques

Les patientes présentant les situations suivantes ont été exclues de l'essai clinique GARNET : score de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) à l'initiation ≥ 2 , métastases non contrôlées au niveau du système nerveux central ou méningite carcinomateuse ; autres tumeurs malignes durant les deux dernières années ; immunodéficiência ou patientes recevant un traitement immunosuppresseur dans les 7 jours avant l'inclusion, infection active à VIH, hépatite B ou C, maladie auto-immune active nécessitant un traitement systémique durant les deux dernières années avant l'inclusion hors thérapie de substitution, antécédent de pneumopathie interstitielle diffuse, ou bien les patientes ayant reçu un vaccin vivant dans les 14 jours précédant l'inclusion.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 500 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Les anticorps monoclonaux (AcM) tels que le dostarlimab ne sont pas des substrats des transporteurs de médicaments ni du cytochrome P450. Le dostarlimab n'est pas une cytokine et n'est probablement pas un agent modulateur des cytokines. De plus, aucune interaction pharmacocinétique (PK) n'est attendue entre le dostarlimab et les petites molécules de substances actives. Aucune interaction médiée par la clairance non spécifique de la dégradation des lysosomes dans le cas des anticorps n'a été mise en évidence.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femme en âge de procréer / Contraception

L'administration de dostarlimab chez la femme en âge de procréer comporte un risque. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par dostarlimab et jusqu'à 4 mois après l'administration de la dernière dose de dostarlimab.

Grossesse

Les données sur l'utilisation de dostarlimab chez la femme enceinte sont limitées. D'après son mode d'action, l'administration de dostarlimab pendant la grossesse peut causer des effets pharmacologiques délétères sur le fœtus.

Aucune étude sur la reproduction et le développement chez les animaux n'a été réalisé avec le dostarlimab, cependant l'inhibition de la voie PD-1/PD-L1 peut entraîner une augmentation du risque de rejet immunitaire du fœtus en développement aboutissant à une mort fœtale (voir section 5.3). Il est connu que les immunoglobulines humaines G4 (IgG4) passent la barrière placentaire ; par conséquent, le dostarlimab, étant une IgG4, a la possibilité d'être transmis de la mère au fœtus en développement.

JEMPERLI n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception efficace.

Allaitement

L'excrétion du dostarlimab/ses métabolites dans le lait maternel est inconnue.

Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu.

JEMPERLI ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement et l'allaitement doit être évité pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose de dostarlimab.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée avec le dostarlimab (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

JEMPERLI n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables associés le plus fréquemment au dostarlimab sont d'origine immunologique. La plupart de ces effets indésirables, incluant des effets indésirables sévères, se sont résolus après l'initiation d'un traitement médical approprié ou l'arrêt de dostarlimab (voir « Description de certains effets indésirables »).

Dostarlimab en monothérapie

La sécurité du dostarlimab a été évaluée chez 605 patients atteintes d'un cancer de l'endomètre ou d'autres tumeurs solides avancées, qui ont reçu du dostarlimab en monothérapie dans le cadre de l'étude GARNET, incluant 153 patientes qui présentaient un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H avancé ou récidivant. Les patients ont reçu 500 mg de dostarlimab toutes les 3 semaines pour les 4 premiers cycles, puis 1 000 mg toutes les 6 semaines pour tous les cycles suivants.

Chez les patients qui présentaient des tumeurs solides avancées ou récidivantes (N = 605), les effets indésirables les plus fréquents (> 10%) étaient : anémie (28,6 %), diarrhées (26,0 %), nausées (25,8 %), vomissements (19,0 %), arthralgie (17,0 %), prurit (14,2 %), éruption cutanée (13,2%), fièvre (12,4%), augmentation de l'aspartate aminotransférase (11,2 %) et hypothyroïdie (11,2 %). JEMPERLI a été arrêté définitivement chez 38 patientes (6,3 %) en raison d'effets indésirables, la plupart d'origine immunologique. Les effets indésirables étaient graves chez 11,2 % des patients ; les effets indésirables les plus graves étaient les effets indésirables d'origine immunologiques (voir rubrique 4.4).

Le profil de sécurité des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H dans l'étude GARNET (N=153) n'était pas différent de celui de l'ensemble de la population sous monothérapie présenté dans le Tableau 4.

Dostarlimab en association avec le carboplatine et le paclitaxel

La sécurité du dostarlimab a été évaluée chez 241 patientes présentant un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant qui ont reçu dostarlimab en association avec le carboplatine et le paclitaxel dans l'étude RUBY. Les patientes ont reçu des doses de 500 mg de dostarlimab toutes les 3 semaines pendant 6 cycles puis 1000 mg toutes les 6 semaines pour tous les cycles suivants.

Chez les patientes avec un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent (N=241), les effets indésirables les plus fréquents (>10%) étaient : éruption cutanée (22,8%), éruption cutanée maculopapuleuse (14,1%), hypothyroïdie (14,1%), alanine aminotransférase augmentée (12,9%), aspartate aminotransférase augmentée (12,0%), fièvre (12,0%), et sècheresse cutanée (10,4%). JEMPERLI a été arrêté définitivement chez 12 patientes (5%) en raison d'effets indésirables ; la plupart d'origine immunologique. Les effets indésirables étaient graves chez 5,8% des patientes ; les effets indésirables les plus graves étaient les effets indésirables d'origine immunologiques (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude RUBY, le profil de sécurité des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H (N=52) n'était pas différent de celui de la population globale (N=241) présenté dans le tableau 4.

Liste tabulée des effets indésirables

La liste des effets indésirables rapportés dans les essais cliniques avec le dostarlimab en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie sont répertoriés dans le tableau 4 par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences des effets indésirables listés dans la colonne « dostarlimab en monothérapie » sont basées sur la fréquence des événements indésirables toutes causes confondues identifiés chez 605 patients atteints de tumeurs solides avancées ou récidivantes issus de l'étude GARNET exposés au dostarlimab en monothérapie pour une durée médiane de traitement de 24 semaines (extrêmes : 1 semaine à 229 semaines). Sauf indication contraire, les fréquences des effets indésirables listées dans la colonne « dostarlimab en association avec la chimiothérapie » sont basées sur la fréquence d'évènements indésirables toutes causes confondues identifiées chez 241 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant provenant de l'étude RUBY exposées au dostarlimab en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour une durée médiane de traitement de 43 semaines (intervalle allant de 3 à 151 semaines). Pour des informations supplémentaires de sécurité lorsque le dostarlimab est administré en association avec le carboplatine et le paclitaxel, veuillez-vous référer aux informations de prescription respectives des produits administrés en association.

Les effets indésirables connus pour survenir avec le dostarlimab en monothérapie ou avec le carboplatine ou le paclitaxel donnés seuls peuvent survenir pendant le traitement avec ces médicaments en association, même si ces réactions n'étaient pas rapportées dans les études cliniques avec le dostarlimab en association avec le carboplatine et le paclitaxel.

Ces effets sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 4 : Effets indésirables chez les patients traités par dostarlimab

	Dostarlimab en monothérapie	Dostarlimab en association avec la chimiothérapie
Affections hématologiques et du système lymphatique		

Très fréquent	Anémie ^a	
Affections endocriniennes		
Très fréquent	Hypothyroïdie* ^b	Hypothyroïdie ^c
Fréquent	Hyperthyroïdie*, insuffisance surrénalienne*	Hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne
Peu fréquent	Thyroïdite* ^c , hypophysite ^d	Thyroïdite
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Peu fréquent	Diabète sucré de type I, acidocétose diabétique	Diabète sucré de type I
Troubles du système nerveux		
Peu fréquent	Encéphalite, myasthénie grave	Syndrôme myasthénique ^f
Affections oculaires		
Peu fréquent	Uvéite ^g	Uvéite
Affections cardiaques		
Peu fréquent		Myocardite ^h
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Fréquent	Pneumopathie inflammatoire * ⁱ	Pneumopathie inflammatoire
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	Diarrhées, nausées, vomissements	
Fréquent	Colite* ^j , pancréatite ^k , gastrite	Colite ^l
Peu fréquent	Œsophagite	Pancréatite, gastrite à médiation immunitaire ^f , vascularite gastro-intestinale ^f
Affections hépatobiliaires		
Fréquent	Hépatite* ^m	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	Eruption cutanée* ⁿ , prurit	Eruption cutanée ^o , sécheresse cutanée
Affections musculosquelettiques et systémiques		
Très fréquent	Arthralgie* ^p	
Fréquent	Myalgie	
Peu fréquent	Arthrite à médiation immunitaire, pseudopolyarthrite rhizomélique, myosite à médiation immunitaire	Arthrite à médiation immunitaire, myosite ^p
Troubles du rein et des voies urinaires		
Peu fréquent	Néphrite* ^q	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	Fièvre	Fièvre
Fréquent	Frissons	

Peu fréquent		Syndrome de réponse inflammatoire systémique ^p
Investigations		
Très fréquent	Augmentation des transaminases ^f	Alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		
Fréquent	Réaction à la perfusion ^{*s}	

*Voir la rubrique « Description de certains effets indésirables »

^aInclut anémie et anémie hémolytique auto-immune

^bInclut hypothyroïdie et hypothyroïdie auto-immune

^cInclut thyroïdite et thyroïdite auto-immune

^dInclut hypophysite et hypophysite lymphocytaire

^eInclut hypothyroïdie et hypothyroïdie à médiation immunitaire

^fRapporté dans des essais en aveugle en cours avec le dostarlimab en association ; catégorie de fréquence estimée

^gInclut uvéite et iridocyclite

^hInclut myocardite (en association avec la chimiothérapie) et myocardite à médiation immunitaire dans l'essai en aveugle en cours avec le dostarlimab en association ; catégorie de fréquence estimée

ⁱInclut pneumopathie inflammatoire, pneumopathie interstitielle diffuse et maladie pulmonaire à médiation immunitaire

^jInclut colite, entérocolite et entérocolite à médiation immunitaire

^kInclut pancréatite et pancréatite aiguë

^lInclut colite (en association avec la chimiothérapie) et entérite rapportée dans l'essai en cours avec le dostarlimab en association

^mInclut hépatite, hépatite auto-immune et cytolyse hépatique

ⁿInclut éruption cutanée, éruption cutanée maculo-papuleuse, érythème, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée papuleuse, érythème polymorphe, toxicité cutanée, éruption cutanée d'origine médicamenteuse, éruption cutanée toxique, éruption cutanée exfoliative et pemphigoïde

^oInclut éruption cutanée et éruption cutanée maculo-papuleuse

^pRapportée dans l'essai en cours avec le dostarlimab en association

^qInclut néphrite et néphrite tubulo-interstitielle

^rInclut augmentation des transaminases, alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée et hypertransaminasémie

^s Inclut réactions liées à la perfusion et hypersensibilité.

Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables décrits ci-dessous sont basés sur les données enregistrées dans une base de données de sécurité combinée de 605 patients de l'étude GARNET recevant dostarlimab pour un cancer de l'endomètre ou d'autres tumeurs solides avancées. Les effets indésirables d'origine immunologique ont été définis sur la base des événements de grade 2 et au-delà ; les fréquences indiquées ci-dessous excluent les événements de grade 1. Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites à la rubrique 4.2.

Effets indésirables d'origine immunologique (voir rubrique 4.4)

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique

Une pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique est survenue chez 14 (2,3 %) patients recevant dostarlimab, dont des cas de grade 2 (1,3 %), 3 (0,8 %) ou 4 (0,2 %). Une pneumopathie inflammatoire a entraîné l'arrêt du dostarlimab chez 8 patients (1,3 %).

Des corticoïdes systémiques (prednisone \geq 40 mg/jour ou équivalent) ont été nécessaires chez 11 (78,6 %) patients qui ont présenté une pneumopathie inflammatoire. La pneumopathie inflammatoire s'est résolue chez 11 patients (78,6 %).

Colite d'origine immunologique

Une colite est survenue chez 8 patients (1,3 %), dont des cas de grade 2 (0,7 %) ou 3 (0,7 %). Une colite n'a pas entraîné l'arrêt de dostarlimab chez les patients.

Des corticoïdes systémiques (prednisone \geq 40 mg/jour ou équivalent) ont été nécessaires chez 5 patients (62,5 %). La colite s'est résolue chez 5 patients (62,5 %) ayant eu une colite.

Hépatite d'origine immunologique

Une hépatite d'une sévérité de grade 3 est survenue chez 3 patients (0,5 %). Des corticoïdes systémiques (prednisone \geq 40 mg/jour ou équivalent) ont été nécessaires chez 2 patients (66,7 %). L'hépatite a entraîné l'arrêt du dostarlimab chez 1 patient (0,2 %) et s'est résolue chez 2 patients sur 3.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Une hypothyroïdie est survenue chez 46 patients (7,6 %), toutes de grade 2. L'hypothyroïdie n'a pas entraîné l'arrêt du dostarlimab et s'est résolue chez 17 patients (37,0 %).

Une hyperthyroïdie est survenue chez 14 patients (2,3 %), dont des cas de grade 2 ou 3 chez 2,1 % et 0,2 % de patients respectivement. L'hyperthyroïdie n'a pas entraîné l'arrêt du dostarlimab et s'est résolue chez 10 patients (71,4 %).

Une thyroïdite est survenue chez 3 patients (0,5 %), toutes étaient des cas de grade 2. La thyroïdite ne s'est pas résolue chez ces patients mais n'a pas nécessité l'arrêt du dostarlimab.

Une insuffisance surrénalienne est survenue chez 7 patients (1,2 %), dont des cas de grade 2 ou 3 chez 0,5 % et 0,7 % de patients respectivement. L'insuffisance surrénalienne a entraîné l'arrêt du dostarlimab chez 1 patient (0,2 %) et s'est résolue chez 4 patients (57,1 %).

Néphrite à médiation immunitaire

Une néphrite, incluant aussi une néphrite tubulo-intersticielle, est survenue chez 3 patients (0,5 %) ; toutes de grade 2. Des corticoïdes systémiques (prednisone \geq 40 mg/jour ou équivalent) ont été nécessaires chez 2 patients (66,7 %) ayant présentés une néphrite. La néphrite a entraîné l'arrêt du dostarlimab chez 1 patient (0,2%) et s'est résolue chez les trois patients.

Eruption cutanée d'origine immunologique

Une éruption cutanée d'origine immunologique (éruption cutanée, éruption cutanée maculo-papuleuse, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée prurigineuse, pemphigoïde, éruption cutanée d'origine médicamenteuse, toxicité cutanée, éruption cutanée toxique) est survenue chez 31 patients (5,1 %), dont des cas de grade 3 chez 9 patients (1,5 %) recevant dostarlimab. Le temps médian de survenue de l'éruption cutanée était de 57 jours (extrêmes de 2 jours à 1485 jours). Des corticoïdes systémiques (prednisone \geq 40 mg/jour ou équivalent) ont été nécessaires chez 9 patients (29 %) ayant présentés une éruption cutanée. L'éruption cutanée a nécessité l'arrêt du dostarlimab chez un patient (0,2%) et s'est résolue chez 24 patients (77,4 %).

Arthralgie d'origine immunologique

Une arthralgie d'origine immunologique est survenue chez 34 patients (5,6 %). Une arthralgie d'origine immunologique de grade 3 a été rapporté chez 5 patients (0,8 %) recevant du dostarlimab. Le temps médian de survenue de l'arthralgie était de 94,5 jours (extrêmes de 1 jour à 840 jours). Des corticoïdes systémiques (prednisone \geq 40 mg/jour ou équivalent) ont été nécessaires chez 3 patients (8,8 %) ayant présenté une arthralgie. L'arthralgie a nécessité l'arrêt du dostarlimab chez un patient (0,2%) et s'est résolue chez 19 patients (55,9 %) ayant présenté une arthralgie.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion, parmi lesquelles des réactions d'hypersensibilité, ont été observées chez 6 patients (1,0 %), dont 0,3 % de grade 2 et 0,2 % de grade 3. Tous ces patients ont guéri de leur réaction à la perfusion.

Immunogénicité

Dans l'étude GARNET, les anticorps anti-médicaments ont été dosés chez 315 patients ayant reçu dostarlimab ; l'incidence des anticorps anti-médicaments apparus sous traitement par dostarlimab était

de 2,5 %. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez 1,3 % des patientes. La co-administration avec le carboplatine et le paclitaxel n'a pas affecté l'immunogénicité du dostarlimab. Dans l'étude RUBY, parmi les 225 patientes qui étaient traitées par le dostarlimab en association avec le carboplatine et le paclitaxel et dont la présence d'anticorps anti-médicaments était évaluable, il n'y a eu aucune incidence d'anticorps anti-médicaments apparus sous traitement par dostarlimab ou d'anticorps neutralisants apparus sous traitement.

Chez les patientes ayant développé des anticorps anti-dostarlimab, aucune altération de l'efficacité ou de la sécurité du dostarlimab n'a été mise en évidence.

Population âgée

Sur les 605 patientes traitées en monothérapie avec dostarlimab, 51,6% avaient moins de 65 ans, 36,9 % avaient entre 65 et moins de 75 ans et 11,5 % avaient 75 ans ou plus. Globalement, aucune différence du point de vue de la tolérance n'a été signalée entre les patientes âgées (≥ 65 ans) et jeunes (< 65 ans).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V*.

4.9 Surdosage

En cas de suspicions d'un surdosage, le patient devra être étroitement surveillé pour détecter tout signe ou symptôme évocateur d'effets ou de réactions indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux et anticorps conjugués, Code ATC : L01FF07

Mécanisme d'action

Dostarlimab est un AcM humanisé d'isotype IgG4 qui se lie aux récepteurs PD 1 et bloque la liaison à ses ligands PD-L1 et PD-L2. L'inhibition de la réponse immunitaire médiée par la voie PD-1 entraîne l'inhibition de la fonction des cellules-T telle que la prolifération, la production de cytokines et l'activité cytotoxique. Dostarlimab potentialise la réponse des cellules-T, dont les réponses immunitaires anti-tumorales via le blocage de la liaison du récepteur PD-1 à ses ligands PD-L1 et PD-L2. Dans des modèles tumoraux de souris syngéniques, le blocage de l'activité du récepteur PD-1 a entraîné une diminution de la croissance tumorale.

Efficacité et sécurité cliniques

RUBY : Etude contrôlée randomisée de dostarlimab en association avec le carboplatine et le paclitaxel dans le traitement des patientes adultes avec un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent

L'efficacité et la sécurité du dostarlimab en association avec carboplatine-paclitaxel ont été étudiées dans une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle contrôlée contre placebo conduite chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent.

Les patientes étaient randomisées (1 :1) pour recevoir 500 mg de dostarlimab en association au carboplatine ASC 5 mg/mL/min et paclitaxel 175 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 6 cycles puis dostarlimab 1000 mg toutes les 6 semaines (n=245) ou placebo plus carboplatine ASC 5 mg/mL/min et paclitaxel 175 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 6 cycles puis placebo toutes les 6 semaines

(n=249). La randomisation était stratifiée selon le statut MMR/MSI, une radiothérapie pelvienne externe antérieure et le statut de la maladie (récidivante, stade III nouvellement diagnostiqué ou stade IV nouvellement diagnostiqué). Le traitement a été poursuivi jusqu'à 3 ans ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable, une progression de la maladie ou une décision de l'investigateur. L'évaluation tumorale a été effectuée toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 25, toutes les 9 semaines jusqu'à la semaine 52 et toutes les 12 semaines par la suite. Après un suivi médian de 30 mois, 6 des 53 patientes randomisées dans le groupe dostarlimab plus carboplatine-paclitaxel avaient reçu le traitement pendant > 3 ans (date de cut-off : 1er Mars 2023).

Les critères d'éligibilité principaux pour l'étude étaient les cancers de l'endomètre nouvellement diagnostiqués de stade III ou stade IV selon la classification FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics), incluant les maladies de stade IIIA à IIIC1 avec présence d'une maladie évaluable ou mesurable selon les critères RECIST v1.1, les patientes avec une maladie de stade IIIC1 avec un carcinosarcome, une histologie à cellules claires, séreuse ou mixte (contenant $\geq 10\%$ de carcinosarcome, une histologie à cellules claires ou séreuse) indépendamment de la présence de maladie évaluable ou mesurable à l'imagerie, une maladie de stade IIIC2 ou IV, indépendamment de la présence de maladie évaluable ou mesurable. L'étude a également inclus des patientes avec une première récurrence de cancer de l'endomètre avec un faible potentiel de guérison par radiothérapie ou chirurgie seule ou en association, y compris des patientes qui avaient une première récurrence de la maladie et n'avaient jamais reçu de traitement anticancéreux systémique ou qui avaient déjà reçu un traitement anti-cancéreux systémique néo-adjuvant/adjuvant et présentaient une récurrence ou une progression de la maladie ≥ 6 mois après la fin du traitement (première récurrence). Une radiothérapie antérieure n'était pas autorisée dans les 21 jours précédant le traitement à l'étude, à l'exclusion de la radiothérapie palliative qui était autorisée jusqu'à 1 semaine avant le traitement à l'étude.

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient la survie sans progression (PFS) évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1 chez les patientes atteintes de cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H avancé ou récidivant et chez toutes les patientes avec un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant (population globale en ITT), et la survie globale (OS) chez toutes les patientes avec un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant (population globale en ITT).

Au total, 118 patientes présentant un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H ont été évaluées dans l'analyse d'efficacité de RUBY. Les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 64 ans (34% âgées de 65 à 74 ans et 15% âgées de 75 ans ou plus) ; 85% de type caucasien, 9% de type noir, 2% de type asiatique ; indice de performance ECOG Eastern Cooperative Oncology Group de 0 (57%) ou 1 (43%) ; stade III nouvellement diagnostiqué 21% ; stade IV nouvellement diagnostiqué 30%, cancer de l'endomètre récidivant 49% ; carcinome endométrioïde 85%, carcinome mixte 5%, carcinosarcome 4%, carcinome séreux 2%, autre 4% ; et chirurgie préalable (92%), radiothérapie préalable (35%), thérapie anticancéreuse préalable (14%).

Le statut tumoral dMMR/MSI-H a été déterminé de manière prospective sur la base de tests locaux (IHC, PCR ou NGS) ou de tests centraux (IHC) lorsqu'aucun résultat local n'était disponible.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 5 et la Figure 1. Tous les critères d'évaluation sont présentés à partir de l'analyse initiale de la PFS avec une médiane de suivi de 25 mois. Les résultats de l'OS sont basés sur la première analyse intermédiaire de l'OS. L'étude RUBY a démontré une amélioration statistiquement significative de la PFS évaluée par l'investigateur chez les patientes randomisées dans le groupe dostarlimab plus carboplatine-paclitaxel versus placebo plus carboplatine-paclitaxel.

Tableau 5: Résultats d'efficacité dans l'étude RUBY chez les patientes présentant un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H

Critère d'évaluation	Dostarlimab + carboplatine-paclitaxel (N=53) ^a	Placebo + carboplatine-paclitaxel (N=65) ^a
Survie sans progression (PFS)		
Médiane en mois (IC 95%) ^b	Non atteinte	7,7 (5,6; 9,7)
Nombre (%) de patientes avec évènement	19 (35,8)	47 (72,3)
Hazard ratio (IC 95%) ^c	0,28 (0,16 ; 0,50)	
Valeur de p ^b	<0,0001	
Survie globale (OS)^d		
Médiane en mois	Non atteinte	Non atteinte
Nombre (%) de patientes avec évènement	7 (13,2)	24 (36,9)
Hazard ratio (IC 95%) ^c	0,30 (0,13; 0,70)	

IC: Intervalle de Confiance

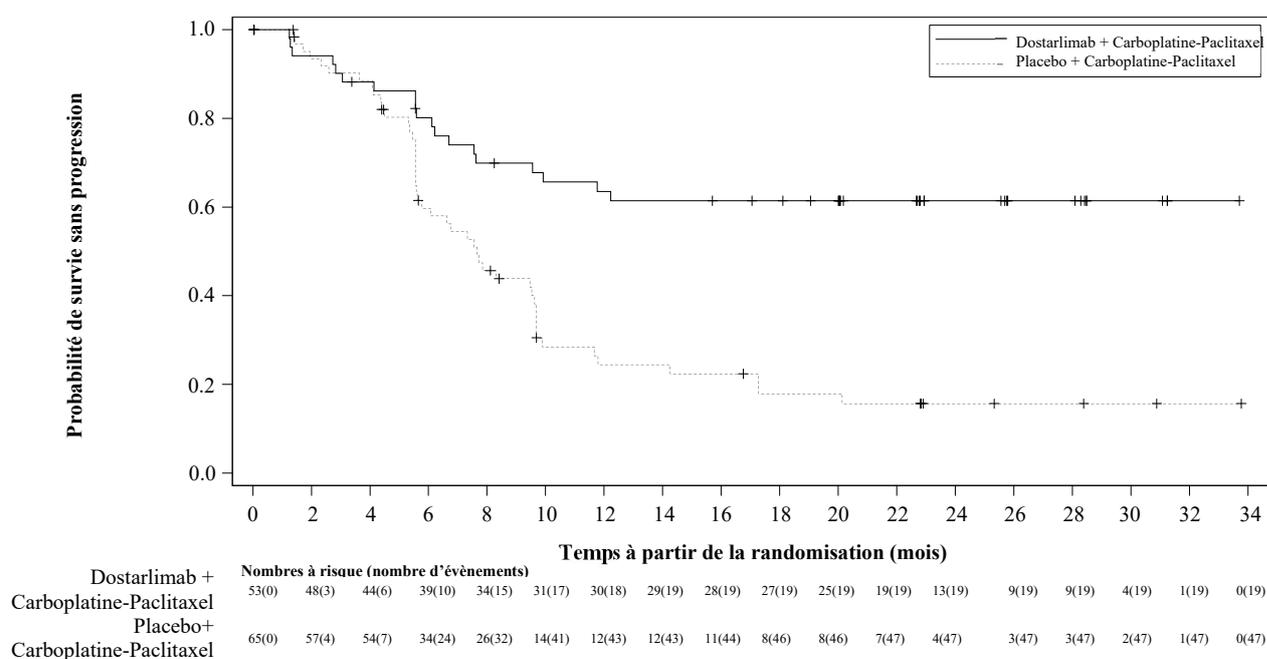
^a Données d'efficacité avec un suivi médian de 25 mois (date de cut-off : 28 Sept 2022).

^b Valeur de p unilatéral sur la base du test de log rank stratifié.

^c Basé sur le modèle de régression de Cox stratifié.

^d Statistiquement non significatif puisqu'aucun test d'hypothèse n'a été réalisé concernant la survie globale (OS) dans la population dMMR/MSI-H.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de survie sans progression évaluée par l'investigateur chez les patients avec un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H (étude RUBY)



GARNET : patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H récidivants ou avancés qui ont progressé pendant ou après un traitement à base de platine

L'efficacité et la sécurité de dostarlimab en monothérapie ont été étudiées dans l'étude GARNET, une étude multicentrique non contrôlée, en ouvert, avec cohortes multiples parallèles. L'étude GARNET a inclus des cohortes d'expansion incluant des patients atteints de tumeurs solides récidivantes ou avancées, pour lesquels les options thérapeutiques disponibles étaient limitées. La cohorte A1 a inclus des patientes présentant un cancer de l'endomètre avec une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine.

Les patientes ont reçu 500 mg de dostarlimab toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, suivis de 1 000 mg de dostarlimab toutes les 6 semaines. Le traitement était poursuivi jusqu'à ce qu'une toxicité inacceptable soit observée ou jusqu'à la progression de la maladie, pour une durée maximale de 2 ans.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse objective (ORR : Objective Response Rate) et la durée de la réponse (DOR : Duration of Response), évalués par un comité de revue indépendant centralisé (BICR) et en aveugle, selon les critères RECIST v1.1. La population évaluée pour l'efficacité a été définie comme suit : patientes ayant une maladie mesurable à l'inclusion évaluée par le BICR à l'inclusion et suivies pendant un minimum de 24 semaines ou pendant moins de 24 semaines et qui ont arrêté le traitement en raison d'évènements indésirables ou de la progression de la maladie.

Au total, 143 patientes présentant un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H ont été évaluées dans l'analyse d'efficacité de l'étude GARNET.

Chez ces 143 patientes, les caractéristiques à l'inclusion étaient les suivantes : âge médian de 65 ans (52 % âgées de 65 ans ou plus) ; 77 % de type caucasien, 3,5 % de type asiatique, 2,8 % de type noir et indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 (39 %) ou 1 (61 %). Au moment du diagnostic, 21 % des patientes présentaient un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H au stade FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) IV. Au moment de l'entrée dans l'étude (dernière évaluation FIGO la plus récente), 67 % des patientes avaient un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H au stade FIGO IV. Le nombre médian de lignes de traitement antérieures était une ligne de traitement antérieure : une ligne de traitement antérieure pour 63 % des patientes, deux lignes de traitement antérieures ou plus pour 37 % des patientes. Quarante-neuf patientes (34 %) avaient reçu un traitement uniquement en néoadjuvant ou adjuvant avant de participer à l'étude.

Le statut dMMR/MSI-H de la tumeur était défini de façon prospective en fonction de tests locaux.

Les tests diagnostiques disponibles localement au niveau des sites (IHC, PCR ou NGS) ont été utilisés pour définir le statut dMMR/MSI-H à partir du matériel tumoral. Le test IHC, le plus fréquemment disponible, a été utilisé par la plupart des sites.

Le tableau 6 comprend les données d'efficacité recueillies chez les 143 patientes. La durée médiane globale du traitement en semaines était de 34 (de 2 à 200 semaines). Vingt-quatre pour cent des patientes ayant reçu du dostarlimab, quel que soit la quantité, ont reçu le traitement > 102 semaines (2 ans).

Tableau 6 : Résultats d'efficacité dans l'étude GARNET chez les patientes présentant un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H

Critère d'évaluation	Résultats (N=143) ^a
Taux de réponse objective (ORR)	
ORR n (%) (IC à 95 %)	65 (45,5) (37,1; 54,0)
Taux de réponse complète n (%)	23 (16,1)
Taux de réponse partielle n (%)	42 (29,4)
Durée de réponse (DOR)^b	

Médiane, en mois	Non atteint
Patients avec durée \geq 12 mois, n (%)	52 (80,0)
Patients avec durée \geq 24 mois, n (%)	29 (44,6)
Taux de contrôle de la maladie (DCR)^c	
DCR n (%) (IC à 95 %)	86 (60,1) (51,6; 68,2)

IC: Intervalle de Confiance

^a Données d'efficacité avec une médiane de suivi de 27,6 mois (date de cut-off : 1^{er} novembre 2021).

^b Pour les patientes avec une réponse partielle ou complète.

^c Inclut les patientes avec une réponse complète, une réponse partielle et une maladie stable pendant au moins 12 semaines.

Efficacité et niveau d'expression de PD-L1

L'activité clinique a été observée quelle que soit l'expression de PDL-1 de la tumeur évaluée par le score positif combiné (CPS) par IHC. Le lien entre le niveau d'expression de PD-L1 et l'efficacité a été analysé post-hoc chez les patientes de la Cohorte A1 de l'étude GARNET chez lesquelles des échantillons de tissu étaient disponibles (N = 81) à la date de prise en compte des données, soit le 1^{er} Mars 2020. Parmi les 23 patientes présentant un CPS de PD-L1 < 1 %, le taux de réponse objective était de 30,4 % (7/23, IC 95 % : 13,2 ; 52,9) et de 55,2 % (32/58, IC 95 % : 41,5 ; 68,3) parmi les 58 patientes présentant un CPS de PD-L1 \geq 1 %.

Patientes âgées

Parmi les 108 patientes traitées avec dostarlimab de l'étude GARNET dans la population évaluée pour l'efficacité, 50% étaient âgées de plus de 65 ans.

Des résultats cohérents ont été observés dans la population âgée, où le taux de réponse objective (ORR) selon le critère BICR (IC 95 %) était de 42,6 % (29,2 % ; 56,8%) chez les patients de 65 ans ou plus.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec dostarlimab, dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, pour le traitement de toutes les pathologies incluses dans la catégorie des néoplasmes malins, à l'exception des tumeurs des tissus lymphoïde et hématopoïétique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques (PK) du dostarlimab ont été évaluées en monothérapie et lors de l'administration en association avec le carboplatine et le paclitaxel.

Les propriétés du dostarlimab en monothérapie ou en association avec le carboplatine et le paclitaxel ont été caractérisées en utilisant une analyse PK de population effectuée sur 869 patients présentant diverses tumeurs solides, parmi lesquelles 546 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre. Lorsqu'il est administré à la dose thérapeutique recommandée en monothérapie (500 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses, puis 1 000 mg toutes les 6 semaines), ou à la dose thérapeutique recommandée en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel (500 mg administré par intraveineuse toutes les 3 semaines pour les 6 premières doses, puis 1000 mg toutes les 6 semaines), le dostarlimab présente approximativement un doublement de l'accumulation (C_{min}), cohérent avec la demi-vie terminale (t_{1/2}). L'exposition au dostarlimab en monothérapie et/ou en association avec le carboplatine et le paclitaxel était similaire.

Absorption

Le dostarlimab étant administré par voie intraveineuse, les estimations du taux d'absorption ne sont pas pertinentes.

Distribution

D'après l'analyse PK de population, le volume moyen de distribution du dostarlimab à l'état d'équilibre est approximativement de 5,8 L (% de CV de 14,9 %).

Biotransformation

Le dostarlimab est un anticorps monoclonal IgG4 thérapeutique qui est théoriquement catabolisé par les lysosomes en petits peptides, acides aminés et petits hydrates de carbone selon le mécanisme de l'endocytose en phase liquide ou par récepteur interposé. Les produits de dégradation sont éliminés par excrétion rénale ou rejoignent les nutriments sans effet biologique.

Élimination

La clairance moyenne est de 0,007 L/h (% de CV de 30,2 %) à l'état d'équilibre. La $t_{1/2}$ à l'état d'équilibre est de 23,24 jours (% de CV de 20,8 %).

Il a été estimé que la clairance du dostarlimab est 7,8% plus faible quand le dostarlimab est administré en association avec le carboplatine et le paclitaxel. Il n'y a pas eu d'impact significatif sur l'exposition au dostarlimab.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition (à la fois la concentration maximale [C_{max}] et l'aire sous la courbe concentration/temps, [ASC_{0-tau}] et [ASC_{0-inf}]) était approximativement proportionnelle à la dose.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Si l'on se base sur la relation entre l'exposition et l'efficacité et la tolérance, aucune différence cliniquement significative n'a été observée en termes d'efficacité et de sécurité lorsque l'exposition au dostarlimab était doublée. L'occupation totale du récepteur, mesurée par le dosage fonctionnel à la fois de la liaison directe à PD-1 et de la production d'IL-2, s'est maintenue pendant tout l'intervalle de temps entre les administrations, au schéma posologique thérapeutique recommandé.

Populations particulières

Une analyse PK de population effectuée à partir des données issues des patients n'indique pas d'effet cliniquement important de l'âge (extrêmes : 24 à 86 ans), du genre, de la race, de l'origine ethnique ou du type de la tumeur sur la clairance du dostarlimab.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale a été évaluée sur la base de la clairance estimée de la créatinine [CL_{CR} en mL/min] (CL_{CR} normale ≥ 90 mL/min, n = 305 ; légère : CL_{CR} = 60-89 mL/min, n = 397 ; modérée : CL_{CR} = 30-59 mL/min, n = 164 ; grave: CL_{CR} = 15-29 mL/min, n = 3, et insuffisance rénale terminale: CL_{CR} < 15 mL/min, n = 1). L'effet de l'insuffisance rénale sur la clairance du dostarlimab a été évaluée par des analyses pharmacocinétiques de population chez des patients avec une insuffisance rénale légère ou modérée par rapport à des patients avec une fonction rénale normale. Aucune différence cliniquement importante dans la clairance du dostarlimab n'a été constatée entre les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée et les patients avec une fonction rénale normale. Le dostarlimab a des données limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique a été évaluée selon les critères de dysfonctionnement hépatique définis par le US NCI (National Cancer Institute) par bilirubine totale et aspartate aminotransférase (AST) (normal : bilirubine totale (BT) et AST ≤ à la limite supérieure de la normale [LSN], n=772 ; légère : BT > LSN à 1,5xLSN ou AST > LSN, n = 92 ; et modérée : BT > 1,5x à 3xLSN, quel que soit l'AST, n = 5). L'effet de l'insuffisance hépatique sur la clairance du dostarlimab a été évaluée par des analyses pharmacocinétiques de population chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère comparé à des patients avec une fonction hépatique normale. Aucune différence cliniquement

importante dans la clairance du dostarlimab n'a été constatée entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère et les patients avec une fonction hépatique normale. Le dostarlimab a des données limitées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et ne dispose d'aucune donnée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'Homme sur la base d'études de toxicité à doses répétées d'une durée allant jusqu'à 3 mois chez le singe cynomolgus. Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le risque potentiel du dostarlimab en termes de carcinogénicité ou de génotoxicité.

Aucune étude de reproduction chez l'animal ni d'étude toxicologique sur le développement n'ont été réalisées avec le dostarlimab. Des modèles murins de gestation ont montré que le blocage de la signalisation du PD-L1 perturbait la tolérance vis-à-vis du fœtus et entraînait une augmentation de la mort fœtale. Ces résultats indiquent un risque potentiel selon lequel l'administration de dostarlimab pendant la grossesse pourrait nuire au fœtus, notamment en entraînant une augmentation du taux d'avortement ou de mortinatalité.

Aucun effet notable sur les organes reproducteurs mâles et femelles n'a été observé chez les singes dans les études de toxicologie à doses répétées de 1 mois et 3 mois ; cependant ces résultats peuvent ne pas être représentatifs de tous les risques cliniques potentiels en raison de l'immaturation du système reproducteur des animaux utilisés dans les études. Par conséquent, la toxicité sur la fertilité reste inconnue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate trisodique dihydraté
Acide citrique monohydraté
Chlorhydrate de L-arginine
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture du flacon

3 ans

Après dilution

En cas d'utilisation non immédiate, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant une durée de 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, et pendant 6 heures à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) entre le moment de la préparation/dilution et la fin de l'administration.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent borosilicaté de type I de 10 ml avec un bouchon gris en élastomère chlorobutyle, laminé avec du fluoropolymère et scellé par un opercule en aluminium, contenant 500 mg de dostarlimab.

Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autre manipulation

Préparation/dilution

Les médicaments administrés par voie parentérale doivent être contrôlés visuellement avant administration afin de détecter d'éventuelles particules ou une coloration anormale. JEMPERLI est une solution légèrement opalescente, incolore à jaune. Jeter le flacon si des particules sont visibles.

JEMPERLI est compatible avec une poche pour perfusion intraveineuse (IV) en polychlorure de vinyle (PVC) avec ou sans di(2-ethylhexyl) phtalate (DEHP), éthylène-acétate de vinyle, polyéthylène (PE), polypropylène (PP) ou mélange de polyoléfines (PP+PE), et une seringue en PP.

Pour la dose de 500 mg, prélever 10 ml de JEMPERLI d'un flacon et les transférer dans une poche pour perfusion intraveineuse contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), ou une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %). La concentration finale de la solution diluée doit être comprise entre 2 mg/ml et 10 mg/ml. Cela peut nécessiter de retirer un volume de diluant de la poche pour perfusion intraveineuse avant d'ajouter un volume de JEMPERLI dans la poche pour perfusion IV.

Par exemple, pour la préparation d'une dose de 500 mg dans une poche pour perfusion intraveineuse de 250 ml de diluant, pour obtenir une concentration de 2 mg/ml, il faudra retirer 10 ml de diluant de la poche pour perfusion intraveineuse de 250 ml. Ensuite, 10 ml de JEMPERLI seront prélevés du flacon et transférés dans la poche pour perfusion intraveineuse.

Pour la dose de 1 000 mg, prélever 10 ml de JEMPERLI de deux flacons (prélever 20 ml au total) et les transférer dans une poche pour perfusion intraveineuse contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), ou une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %). La concentration finale de la solution diluée doit être comprise entre 2 mg/ml et 10 mg/ml. Cela peut nécessiter de retirer un volume de diluant de la poche pour perfusion intraveineuse avant d'ajouter un volume de JEMPERLI dans la poche pour perfusion intraveineuse.

- Par exemple, pour la préparation d'une dose de 1 000 mg dans une poche pour perfusion intraveineuse de 500 ml de diluant, pour obtenir une concentration de 2 mg/ml, il faudra retirer 20 ml de diluant de la poche pour perfusion intraveineuse de 500 ml. Ensuite, 10 ml de JEMPERLI seront prélevés de chacun des deux flacons, pour un total de 20 ml, et transférés dans la poche pour perfusion intraveineuse.

Mélanger la solution diluée en la retournant délicatement. Ne pas secouer la poche pour perfusion finale. Jeter tout liquide non utilisé restant dans le flacon.

Conservation

À conserver dans l'emballage d'origine jusqu'à la préparation, à l'abri de la lumière. La dose préparée peut être conservée :

- Soit à température ambiante ne dépassant pas 25 °C pendant une durée maximale de 6 heures entre le moment de la dilution et la fin de la perfusion.
- Soit au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pendant une durée maximale de 24 heures entre le moment de la dilution et la fin de la perfusion. Si la solution diluée est conservée au réfrigérateur, la laisser revenir à température ambiante avant de l'administrer.

Administration

JEMPERLI doit être administré en perfusion intraveineuse par un professionnel de santé à l'aide d'une pompe à perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Les tubulures doivent être en PVC, en silicone

durci au platine ou en PP ; les raccords en PVC ou en polycarbonate et les aiguilles en acier inoxydable. Un filtre en ligne en polyéther sulfone (PES) de 0,2 ou 0,22 micron doit être utilisé pendant l'administration de JEMPERLI.

JEMPERLI ne doit pas être administré par injection rapide ou en bolus intraveineux.

Ne pas co-administrer avec d'autres médicaments dans la même ligne de perfusion.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1538/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 avril 2021

Date du dernier renouvellement : 15 février 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la mise sur le marché de JEMPERLI (dostarlimab), dans chaque Etat membre, le titulaire de l'AMM doit se mettre d'accord avec l'autorité nationale compétente sur le contenu et le format du matériel éducationnel.

Le matériel éducationnel a pour but d'augmenter la vigilance des patientes par rapport aux signes et symptômes de potentiels effets indésirables d'origine immunologique associé au traitement avec le dostarlimab.

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que dans chaque Etat membre où JEMPERLI est commercialisé, tous les professionnels de santé qui sont susceptibles de prescrire JEMPERLI ont reçu les documents éducationnels suivants :

- Carte patiente.

La **carte patiente** doit contenir les messages clés suivants :

- Description des principaux signes et symptômes des effets indésirables d'origine immunologique.
- L'importance de notifier à son médecin traitant/infirmier(ère) immédiatement si des symptômes apparaissent ou s'aggravent, et l'importance de ne pas attendre pour les traiter.
- L'importance d'avoir sur soi la Carte Patiente à tout moment et la montrer lors de tout rendez-vous médicaux chez des professionnels de santé autre que le prescripteur (par ex. professionnels de santé lors des situations d'urgence).
- Inclut les détails des contacts du prescripteur de JEMPERLI et un message d'alerte pour les professionnels de santé à tout moment, y compris dans des situations d'urgence, indiquant que la patiente utilise JEMPERLI.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en oeuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

Description	Date
Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Afin de mieux caractériser l'efficacité du dostarlimab en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement des patientes adultes avec un cancer de l'endomètre récidivant ou avancé qui présente une déficience du système de réparation de mésappariement des bases/une instabilité microsatellitaire élevée et qui sont candidates à un traitement systémique, le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats de l'analyse finale de l'OS de la partie 1 de l'étude RUBY_ Soumission du rapport final de l'étude :	30 Juin 2029

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

JEMPERLI 500 mg solution à diluer pour perfusion
dostarlimab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 10 mL de solution à diluer stérile contient 500 mg de dostarlimab.

Chaque mL de solution à diluer stérile contient 50 mg de dostarlimab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : citrate trisodique dihydraté ; acide citrique monohydraté ; chlorhydrate de L-arginine ; chlorure de sodium ; polysorbate 80 ; eau pour préparations injectables.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon de 10 mL (500 mg)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse.

A usage unique seulement.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

EXP

Lire la notice pour la durée de conservation du médicament reconstitué.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Lire la notice pour la durée de conservation du médicament reconstitué.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Dublin 24
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1538/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

JEMPERLI 500 mg solution à diluer stérile
dostarlimab
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 mL (500 mg)

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

JEMPERLI 500 mg solution à diluer pour perfusion dostarlimab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra une carte patiente. Veillez à conserver cette carte sur vous pendant votre traitement par JEMPERLI.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que JEMPERLI et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir JEMPERLI
3. Comment JEMPERLI est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver JEMPERLI
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que JEMPERLI et dans quels cas est-il utilisé

JEMPERLI contient la substance active dostarlimab, qui est un *anticorps monoclonal*, un type de protéine conçu pour reconnaître et se fixer à une cible spécifique dans l'organisme.

JEMPERLI fonctionne en aidant votre système immunitaire à combattre votre cancer.

JEMPERLI est utilisé chez la femme adulte pour traiter un type de cancer appelé *cancer de l'endomètre* (cancer de la muqueuse recouvrant l'utérus). Il est utilisé lorsque le cancer s'est étendu ou ne peut pas être retiré par voie chirurgicale et qu'il a progressé pendant ou après un autre traitement.

JEMPERLI peut être donné en association avec d'autres médicaments contre le cancer. Il est important que vous lisiez aussi les notices des autres médicaments contre le cancer que vous pourriez recevoir. Si vous avez des questions sur ces médicaments, demandez à votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir JEMPERLI

JEMPERLI ne doit pas vous être administré :

- si vous êtes allergique au dostarlimab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir JEMPERLI, si vous avez :

- des problèmes au niveau de votre système immunitaire ;
- des problèmes pulmonaires ou respiratoires ;
- des problèmes au niveau du foie ou des reins ;
- une éruption cutanée grave ;
- tout autre problème médical.

Symptômes nécessitant votre vigilance :

JEMPERLI peut avoir des effets secondaires graves, qui peuvent parfois menacer le pronostic vital et conduire au décès. Ces effets secondaires peuvent se produire à tout moment au cours du traitement, ou même après la fin du traitement. Vous pouvez présenter plus d'un effet indésirable en même temps.

Vous devez connaître les éventuels symptômes, pour que votre médecin puisse vous prescrire un traitement contre les effets secondaires si nécessaire.

→ **Lisez les informations** du paragraphe « Symptômes des effets secondaires graves », à la rubrique 4. Demandez conseil à votre médecin ou votre infirmier/ère si vous avez des questions ou inquiétudes.

Enfants et adolescentes

JEMPERLI ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescentes âgées de moins de 18 ans.

Autres médicaments et JEMPERLI

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Certains médicaments peuvent modifier l'effet de JEMPERLI :

- les médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire, par exemple les *corticoïdes*, comme la prednisone.

→ **Informez votre médecin** si vous prenez l'un de ces médicaments.

Cependant, il se peut que votre médecin vous prescrive des corticoïdes pendant votre traitement par JEMPERLI afin de réduire les éventuels effets secondaires que vous pourriez avoir.

Grossesse

- **JEMPERLI ne doit pas vous être administré si vous êtes enceinte** sauf si votre médecin le recommande spécifiquement.
- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.
- JEMPERLI peut causer des effets délétères, voire fatal pour le fœtus.
- Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une **contraception** efficace pendant votre traitement par JEMPERLI et pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose.

Allaitement

- Si vous allaitez, **demandez conseil à votre médecin** avant de recevoir ce médicament.
- **Vous ne devez pas allaiter** pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose de JEMPERLI.
- On ne sait pas si le principe actif de JEMPERLI passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que JEMPERLI affecte votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, si vous avez des effets secondaires qui affectent votre aptitude à vous concentrer et à réagir, vous devez être prudente lorsque vous conduisez ou utilisez des machines.

JEMPERLI contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par unité de dose c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». Toutefois, avant de vous être administré, JEMPERLI est mélangé à une solution qui peut contenir du sodium. Consultez votre médecin si vous suivez un régime pauvre en sel.

3. Comment JEMPERLI est-il administré

JEMPERLI vous sera administré à l'hôpital ou à la clinique sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

Lorsque JEMPERLI est administré seul, la dose recommandée de JEMPERLI est de 500 mg toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses, puis de 1 000 mg toutes les 6 semaines pour toutes les doses suivantes.

Lorsque JEMPERLI est administré en association avec le carboplatine et le paclitaxel, la dose recommandée de JEMPERLI est de 500 mg toutes les 3 semaines pour les 6 premières doses, puis de 1000 mg toutes les 6 semaines pour toutes les doses suivantes.

Votre médecin vous administrera JEMPERLI au moyen d'un système de goutte-à-goutte dans une veine (*perfusion intraveineuse*) pendant environ 30 minutes.

Votre médecin déterminera le nombre de traitements dont vous avez besoin.

Si vous oubliez un rendez-vous de traitement par JEMPERLI

→ **Contactez immédiatement votre médecin ou l'hôpital** pour reprendre rendez-vous.

Il est très important de ne pas manquer une dose de ce médicament.

Si vous arrêtez le traitement par JEMPERLI

L'arrêt de votre traitement peut entraîner l'arrêt de l'effet du médicament. N'arrêtez pas le traitement par JEMPERLI avant d'en avoir parlé avec votre médecin.

Carte patiente

Les informations importantes de cette notice se trouvent sur la carte patiente que votre médecin vous a remise. Il est important que vous conserviez cette carte et que vous la montriez à votre partenaire ou aux personnes qui s'occupent de vous.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets secondaires peuvent être graves et vous devez connaître les symptômes à surveiller.

Symptômes des effets indésirables graves

JEMPERLI peut provoquer des effets indésirables graves. Si vous développez des symptômes, **vous devez en informer dès que possible votre médecin ou votre infirmier/ère**. Votre médecin pourra vous prescrire d'autres médicaments pour prévenir des complications plus graves et faire diminuer vos symptômes. Votre médecin pourra décider de ne pas vous administrer une dose de JEMPERLI, voire d'arrêter complètement votre traitement.

Réactions	Symptômes possibles
Inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire)	<ul style="list-style-type: none">• Essoufflement• Douleurs au niveau de la poitrine• Apparition d'une toux ou aggravation d'une toux existante
Inflammation des intestins (<i>colite, entérite, vascularite gastro-intestinale</i>)	<ul style="list-style-type: none">• Diarrhée ou selles plus fréquentes que d'habitude• Selles noires, goudronneuses, collantes ; présence de sang ou de mucus dans les selles• Fortes douleurs à l'estomac ou sensibilité au toucher• Nausées, vomissements

Réactions	Symptômes possibles
Inflammation de l'œsophage et de l'estomac (<i>œsophagite, gastrite</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Difficulté à avaler • Diminution de l'appétit • Brûlures dans la poitrine (brûlures d'estomac) • Douleur dans la poitrine ou le haut du ventre • Nausées, vomissements
Inflammation du foie (<i>hépatite</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Nausées, vomissements • Perte de l'appétit • Douleur du côté droit de l'abdomen (estomac) • Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux • Urine de couleur foncée • Saignement ou bleus plus fréquents que d'habitude
Inflammation des glandes hormonales (<i>en particulier thyroïde, hypophyse, surrénales, pancréas</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Battements de cœur rapides • Perte ou prise de poids • Augmentation de la transpiration • Perte des cheveux • Sensation de froid • Constipation • Douleurs abdominales • Voix plus grave • Douleurs musculaires • Sensation vertigineuse ou évanouissement • Maux de tête qui ne passent pas ou maux de tête inhabituels
Diabète de type 1, incluant l'acidocétose diabétique (acide dans le sang produit par le diabète)	<ul style="list-style-type: none"> • Sensation de faim ou de soif plus importante que d'habitude • Besoin d'uriner plus souvent, y compris la nuit • Perte de poids • Nausées, vomissements • Douleurs d'estomac • Sensation de fatigue • Somnolence inhabituelle • Difficulté à réfléchir • Haleine dégageant une odeur sucrée ou fruitée • Respiration profonde ou rapide
Inflammation des reins (<i>néphrite</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Changement du volume ou de la couleur des urines • Gonflement des chevilles • Perte de l'appétit • Sang dans les urines
Inflammation de la peau	<ul style="list-style-type: none"> • Eruption cutanée, démangeaisons, peau sèche, peau qui pèle ou lésions cutanées • Ulcérations au niveau de la bouche, du nez, de la gorge ou de la zone génitale
Inflammation du muscle cardiaque (myocardite)	<ul style="list-style-type: none"> • Difficultés à respirer • Vertiges ou malaises • Fièvre • Douleur et oppression dans la poitrine • Syndrome pseudo-grippal
Inflammation du cerveau et du système nerveux (syndrome myasthénique/myasthénie grave, syndrome de Guillain-Barré, encéphalite)	<ul style="list-style-type: none"> • Raideur de la nuque • Maux de tête • Fièvre, frissons • Vomissements • Sensibilité des yeux à la lumière • Faiblesse des muscles oculaires, paupières tombantes • Sécheresse des yeux et vision floue

Réactions	Symptômes possibles
	<ul style="list-style-type: none"> • Difficulté à avaler, bouche sèche • Troubles de l'élocution • Confusion et somnolence • Vertiges • Sensation de piqûres, aiguilles ou picotements dans les mains et les pieds • Douleurs musculaires • Difficulté à marcher ou à soulever des objets • Rythme cardiaque ou pression artérielle anormaux
Inflammation de la moelle épinière (myélite)	<ul style="list-style-type: none"> • Douleur • Engourdissement • Picotements ou faiblesse dans les bras ou les jambes • Problèmes de vessie ou d'intestin, y compris besoin d'uriner plus fréquemment, incontinence urinaire, difficulté à uriner et constipation
Inflammation des yeux	<ul style="list-style-type: none"> • Changements de la vue
Inflammation des autres organes	<ul style="list-style-type: none"> • Douleurs musculaires ou articulaires sévères ou persistantes • Faiblesse musculaire sévère • Mains ou pieds gonflés ou froids • Sensation de fatigue

Réactions liées à la perfusion

Certaines personnes peuvent avoir des réactions de type allergique lors d'une administration par perfusion. Ces réactions apparaissent habituellement dans les minutes ou les heures qui suivent le traitement mais peuvent également apparaître jusqu'à 24 heures après le traitement.

Les symptômes incluent :

- essoufflement ou respiration sifflante ;
- démangeaisons ou éruption cutanée ;
- bouffées de chaleur ;
- sensation vertigineuse ;
- frissons ou tremblements ;
- fièvre ;
- baisse de la pression artérielle (impression d'être sur le point de s'évanouir).

Rejet d'une greffe d'organe solide et autres complications, notamment la réaction du greffon contre l'hôte (GVH), chez les personnes ayant reçu une greffe de moelle osseuse (cellules souches) utilisant des cellules souches de donneur (allogénique). Ces complications peuvent être graves et peuvent entraîner le décès. Ces complications peuvent survenir si vous avez subi une transplantation, avant ou après avoir été traité par JEMPERLI. Votre professionnel de santé vous surveillera pour détecter ces complications.

→ **Consultez un médecin immédiatement** si vous pensez que vous avez peut-être une réaction.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés avec JEMPERLI utilisé seul.

Effets indésirables très fréquents - (peuvent concerner plus de 1 personne sur 10) :

- diminution du nombre de globules rouges (*anémie*) ;
- réduction de l'activité de la thyroïde ;
- diarrhée ; nausées ; vomissements ;
- rougeur ou éruption cutanée ; ampoules sur la peau ou les muqueuses ; démangeaisons ;
- douleur articulaire ;

- température corporelle élevée ; fièvre ;
 - augmentation du taux des enzymes hépatiques (du foie) dans le sang.
- **Reportez-vous au tableau** ci-dessus pour les symptômes d'effets indésirables graves possibles.

Effets indésirables fréquents - (peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 10**) :

- glande thyroïde hyperactive ;
 - diminution de la sécrétion des hormones surrénales (*insuffisance surrénale*) ;
 - inflammation des poumons ;
 - inflammation de la muqueuse de l'intestin (*côlon*) ;
 - inflammation du pancréas ;
 - inflammation de l'estomac ;
 - inflammation du foie ;
 - douleurs musculaires ;
 - frissons ;
 - réaction liée à la perfusion ;
 - réaction d'hypersensibilité à la perfusion.
- **Reportez-vous au tableau** ci-dessus pour les symptômes d'effets indésirables graves possibles.

Effets indésirables peu fréquents - (peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 100**) :

- inflammation du cerveau ;
 - destruction des globules rouges (*anémie hémolytique auto-immune*) ;
 - inflammation de l'hypophyse, glande située à la base du cerveau ;
 - inflammation de la glande thyroïde ;
 - diabète de type 1 ou complications diabétiques (*acidocétose diabétique*) ;
 - inflammation de l'œsophage ;
 - une réaction au cours de laquelle les muscles s'affaiblissent et se fatiguent rapidement (*myasthénie grave*) ;
 - inflammation des articulations ;
 - inflammation des muscles ;
 - inflammation de l'œil : au niveau de l'iris (la partie colorée) et du corps ciliaire (zone entourant l'iris) ;
 - inflammation des reins.
- **Reportez-vous au tableau** ci-dessus pour les symptômes d'effets indésirables graves possibles.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec JEMPERLI lorsqu'il est administré en association avec le carboplatine et le paclitaxel.

Effets indésirables très fréquents – (peuvent concerner **plus de 1 personne sur 10**) :

- glande thyroïde hypoactive
 - éruption cutanée
 - peau sèche
 - température élevée ; fièvre
 - augmentation des taux sanguins d'enzymes du foie.
- **Reportez-vous au tableau** ci-dessus pour les symptômes d'effets indésirables graves possibles.

Effets indésirables fréquents – (peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 10**) :

- glande thyroïde hyperactive
 - diminution de la sécrétion des hormones surrénaliennes (*insuffisance surrénalienne*)
 - inflammation des poumons
 - inflammation de la muqueuse de l'intestin (*côlon*)
- **Reportez-vous au tableau** ci-dessus pour les symptômes d'effets indésirables graves possibles.

Effets indésirables peu fréquents – (peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 100**) :

- inflammation de la glande thyroïde
 - diabète de type 1
 - une réaction au cours de laquelle les muscles s'affaiblissent et se fatiguent rapidement (syndrome myasthénique)
 - inflammation du muscle cardiaque
 - inflammation du pancréas
 - inflammation de l'estomac
 - inflammation des vaisseaux sanguins du tube digestif, de l'estomac ou de l'intestin
 - inflammation de l'œil
 - inflammation des articulations
 - inflammation des muscles
 - inflammation étendue à l'ensemble du corps.
- ➔ **Reportez-vous au tableau** ci-dessus pour les symptômes d'effets indésirables graves possibles.

➔ **Contactez votre médecin ou votre infirmier/ère dès que possible** si vous développez l'un de ces symptômes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver JEMPERLI

JEMPERLI vous sera administré à l'hôpital ou à la clinique et les professionnels de santé seront responsables de sa conservation.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Si l'utilisation n'est pas immédiate, la perfusion préparée peut être conservée pendant 24 heures au maximum à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou 6 heures à température ambiante (jusqu'à 25°C) entre le moment de la préparation/dilution et la fin de l'administration.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules visibles.

Ne pas conserver les médicaments non utilisés pour les réutiliser. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient JEMPERLI

- La substance active est le dostarlimab.
- Un flacon de 10 mL de solution à diluer pour perfusion (stérile) contient 500 mg de dostarlimab.
- Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg de dostarlimab.
- Les autres composants sont : citrate trisodique dihydraté ; acide citrique monohydraté ; chlorhydrate de L-arginine ; chlorure de sodium ; polysorbate 80 ; eau pour préparations injectables (voir rubrique 2).

Comment se présente JEMPERLI et contenu de l'emballage extérieur

JEMPERLI est une solution légèrement opalescente, incolore à jaune, essentiellement sans particule visible.

Il est disponible en boîte contenant un flacon en verre.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

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 (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Préparation/dilution, stockage et administration de la solution pour perfusion :

- Les médicaments administrés par voie parentérale doivent être contrôlés visuellement avant administration afin de détecter d'éventuelles particules ou une coloration anormale. JEMPERLI est une solution légèrement opalescente, incolore à jaune. Jeter le flacon si des particules sont visibles.

- JEMPERLI est compatible avec une poche pour perfusion intraveineuse (IV) en polychlorure de vinyle (PVC) avec ou sans di(2-ethylhexyl) phtalate (DEHP), éthylène-acétate de vinyle, polyéthylène (PE), polypropylène (PP) ou mélange de polyoléfines (PP+PE), et une seringue en PP.
- Pour la dose de 500 mg, prélever 10 ml de JEMPERLI d'un flacon et les transférer dans une poche pour perfusion intraveineuse contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), ou une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %). La concentration finale de la solution diluée doit être comprise entre 2 mg/ml et 10 mg/ml. Cela peut nécessiter de retirer un volume de diluant de la poche pour perfusion intraveineuse avant d'ajouter un volume de JEMPERLI dans la poche pour perfusion IV.
 - Par exemple, pour la préparation d'une dose de 500 mg dans une poche pour perfusion intraveineuse de 250 ml de diluant, pour obtenir une concentration de 2 mg/ml, il faudra retirer 10 ml de diluant de la poche pour perfusion intraveineuse de 250 ml. Ensuite, 10 ml de JEMPERLI seront prélevés du flacon et transférés dans la poche pour perfusion intraveineuse.
- Pour la dose de 1000 mg, prélever 10 ml de JEMPERLI de deux flacons (prélever 20 ml au total) et les transférer dans une poche intraveineuse contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), ou une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %). La concentration finale de la solution diluée doit être comprise entre 2 mg/ml et 10 mg/ml. Cela peut nécessiter de retirer un volume de diluant de la poche pour perfusion intraveineuse avant d'ajouter un volume de JEMPERLI dans la poche pour perfusion intraveineuse.
 - Par exemple, pour la préparation d'une dose de 1 000 mg dans une poche pour perfusion intraveineuse de 500 ml de diluant, pour obtenir une concentration de 2 mg/ml, il faudra retirer 20 ml de diluant de la poche pour perfusion intraveineuse de 500 ml. Ensuite, 10 ml de JEMPERLI seront prélevés de chacun des deux flacons, pour un total de 20 ml, et transférés dans la poche pour perfusion intraveineuse.
- Mélanger la solution diluée en la retournant délicatement. Ne pas secouer la poche pour perfusion finale. Jeter tout liquide restant dans le flacon.
- À conserver dans l'emballage d'origine jusqu'à la préparation, à l'abri de la lumière. La dose préparée peut être conservée de la façon suivante :
 - À température ambiante ne dépassant pas 25 °C pendant une durée maximale de 6 heures entre le moment de la dilution et la fin de la perfusion.
 - Au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C- 8 °C pendant une durée maximale de 24 heures entre le moment de la dilution et la fin de la perfusion. Si la solution diluée est conservée au réfrigérateur, la laisser revenir à température ambiante avant de l'administrer.
- JEMPERLI doit être administré en perfusion intraveineuse par un professionnel de santé à l'aide d'une pompe à perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.
- Les tubulures doivent être en PVC, en silicone durci au platine ou en PP ; les raccords en PVC ou en polycarbonate et les aiguilles en acier inoxydable.
- Un filtre en ligne en polyéther sulfone (PES) de 0,2 ou 0,22 micron doit être utilisé pendant l'administration de JEMPERLI.
- JEMPERLI ne doit pas être administré par injection rapide ou en bolus intraveineux. Ne pas administrer en même temps que d'autres médicaments dans la même ligne de perfusion.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

ANNEX IV

CONCLUSIONS RELATIVES A LA DEMANDE D'UN AN DE PROTECTION DE LA MISE SUR LE MARCHE PRESENTEES PAR L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à:

- **Période d'un an de protection de l'autorisation de mise sur le marché**

Le CHMP a examiné les données soumises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, compte tenu des dispositions de l'article 14, paragraphe 11, du règlement (CE) n° 726/2004, et estime que la nouvelle indication thérapeutique apporte un bénéfice clinique important par rapport aux thérapeutiques existantes, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.