ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informaţii referitoare la siguranţă. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţii adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacţiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

JEMPERLI 500 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Un flacon de 10 ml de concentrat pentru soluţie perfuzabilă conţine dostarlimab 500 mg.

Fiecare ml de concentrat pentru soluţie perfuzabilă conţine dostarlimab 50 mg.

Dostarlimab este un anticorp monoclonal (mAb) umanizat de tip imunoglobulina G4 (IgG4) împotriva proteinei 1 cu rol în controlul morţii celulare programate (*programmed cell death protein-1*, PD-1), produs prin tehnologia ADN-ului recombinant în celule mamifere ovariene de hamster chinezesc (OHC).

Excipienţi cu efect cunoscut
2 mg de polisorbat 80 în fiecare doză.
Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă (concentrat steril).

Soluţie limpede până la uşor opalescentă, incoloră până la galbenă, practic fără particule vizibile.

Concentratul pentru soluţia perfuzabilă are un pH de aproximativ 6,0 şi o osmolaritate de aproximativ 300 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

JEMPERLI este indicat în asociere cu carboplatină și paclitaxel pentru tratamentul de primă linie a cancerului endometrial (CE) primar avansat sau recurent, la pacienții adulți și care sunt candidați pentru terapie sistemică.

JEMPERLI este indicat în monoterapie pentru tratamentul CE cu reparaţie deficitară a erorilor de împerechere (dMMR)/grad înalt de instabilitate a microsateliţilor (MSI-H), recurent sau în stadiu avansat, care a progresat pe parcursul tratamentului sau după tratamentul anterior cu un regim ce conţinea săruri de platină, la pacienţii adulţi.

4.2 Doze şi mod de administrare

Tratamentul trebuie iniţiat şi supravegheat de medici specialişti cu experienţă în tratamentul neoplaziilor.

Identificarea dMMR/MSI-H la nivel tumoral trebuie efectuată cu ajutorul unei metode de testare validate, precum IHC, PCR sau NGS* (vezi pct. 5.1 pentru informaţii asupra testelor utilizate în aceste studii).
*IHC=imunohistochimie; PCR=reacţia de polimerizare în lanţ (*polymerase chain reaction*); NGS=secvenţiere de nouă generaţie (*next-generation sequencing*).

Doze

JEMPERLI în asociere cu carboplatină și paclitaxel

Când JEMPERLI este administrat în asociere cu carboplatină și paclitaxel, consultați informațiile complete de prescriere pentru asocierea de medicamente (vezi, de asemenea, pct. 5.1).

Doza recomandată este de 500 mg dostarlimab la fiecare 3 săptămâni în asociere cu carboplatină și paclitaxel la fiecare 3 săptămâni timp de 6 cicluri, urmată de 1000 mg dostarlimab în monoterapie la fiecare 6 săptămâni pentru toate ciclurile ulterioare.

Schema de administrare în asociere cu carboplatină și paclitaxel este prezentată în Tabelul 1.

Tabelul 1. Schema de administrare pentru JEMPERLI în asociere cu carboplatină și paclitaxel

	500 mg o dată la 3 săptămâni în asociere cu carboplatină și paclitaxel[a] (1 ciclu = 3 săptămâni)						**1000 mg o dată la 6 săptămâni ca monoterapie până la progresia bolii sau apariţia toxicităţii inacceptabile sau pentru o durată de până la 3 ani (1 Ciclu = 6 săptămâni)**			
Ciclul	Ciclul 1	Ciclul 2	Ciclul 3	Ciclul 4	Ciclul 5	Ciclul 6	Ciclul 7	Ciclul 8	Ciclul 9	Se continuă administrarea o dată la 6 săptămâni
Săptămâna	1	4	7	10	13	16	19	25	31	

3 săptămâni între ciclul 6 şi ciclul 7

[a] Se administrează dostarlimab înainte de carboplatin și paclitaxel în aceeași zi.

Administrarea dostarlimab trebuie continuată conform schemei recomandate până la progresia bolii sau apariţia toxicităţii inacceptabile, sau pe o durată de până la 3 ani (vezi pct. 5.1).

JEMPERLI în monoterapie

Doza recomandată pentru utilizarea în monoterapie este de 500 mg dostarlimab la fiecare 3 săptămâni, până la 4 cicluri, şi apoi de 1000 mg la intervale de 6 săptămâni, pe parcursul tuturor ciclurilor ulterioare.

Schema de administrare în monoterapie este prezentată în Tabelul 2.

Tabelul 2. Schema de administrare pentru JEMPERLI în monoterapie

	500 mg o dată la 3 săptămâni (1 ciclu = 3 săptămâni)				**1000 mg o dată la 6 săptămâni până la progresia bolii sau apariţia toxicităţii inacceptabile (1 ciclu = 6 săptămâni)**			
Ciclul	Ciclul 1	Ciclul 2	Ciclul 3	Ciclul 4	Ciclul 5	Ciclul 6	Ciclul 7	Se continuă administrarea o dată la 6 săptămâni
Săptămâna	1	4	7	10	13	19	25	

3 săptămâni între ciclul 4 şi ciclul 5

Administrarea dostarlimab trebuie continuată conform schemei recomandate până la progresia bolii sau apariţia toxicităţii inacceptabile (vezi pct. 5.1).

Modificări ale dozei
Nu este recomandată reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau întreruperea administrării dozelor, în funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea individuală. Recomandările privind modificarea dozelor pentru gestionarea reacţiilor adverse sunt furnizate în Tabelul 3.

La punctul 4.4 sunt prezentate recomandări detaliate cu privire la gestionarea reacţiilor adverse mediate imun şi a reacţiilor legate de administrarea în perfuzie.

Tabelul 3. Recomandări privind modificările dozei de JEMPERLI		
Reacţii adverse mediate imun	**Grad de severitate[a]**	**Modificarea dozei**
Colită	2 sau3	Se va întrerupe administrarea dozelor. Se va relua administrarea după remiterea toxicităţii la gradul 0 sau 1.
	4	Se va întrerupe permanent tratamentul.
Hepatită	Gradul 2 cu valori ale AST[b] sau ALT[c] > 3 şi de până la 5 × LSVN[d] sau valori ale bilirubinei totale > 1,5 şi de până la 3 × LSVN	Se va întrerupe administrarea dozelor. Se va reîncepe administrarea după remiterea toxicităţii la gradul 0 sau 1.
	Grad ≥ 3 cu valori ale AST sau ALT > 5 × LSVN sau valori ale bilirubinei totale > 3 × LSVN	Se va întrerupe permanent tratamentul (vezi excepţia de mai jos)[e].
Diabet zaharat de tip 1 (DZ1)	3 sau 4 (hiperglicemie)	Se va întrerupe administrarea dozelor. Se va reîncepe administrarea la pacienţii cu simptome gestionate adecvat, care sunt stabili clinic şi metabolic.
Hipofizită sau insuficienţă suprarenală.	2, 3 sau 4	Se va întrerupe administrarea dozelor. Se va reîncepe administrarea după remiterea toxicităţii la gradul 0 sau 1. Se va întrerupe permanent tratamentul în caz de recurenţă sau agravare sub terapia hormonală corespunzătoare.

Tabelul 3. Recomandări privind modificările dozei de JEMPERLI		
Reacţii adverse mediate imun	**Grad de severitate[a]**	**Modificarea dozei**
Hipotiroidism sau hipertiroidism	3 sau 4	Se va întrerupe administrarea dozelor. Se va reîncepe administrarea după remiterea toxicităţii la gradul 0 sau 1.
Pneumonită	2	Se va întrerupe administrarea dozelor. Se va relua administrarea după remiterea toxicităţii la gradul 0 sau 1. În caz de revenire la gradul 2, se va întrerupe permanent tratamentul.
	3 sau 4	Se va întrerupe permanent tratamentul.
Nefrită	2	Se va întrerupe administrarea dozelor. Se va relua administrarea după remiterea toxicităţii la gradul 0 sau 1.
	3 sau 4	Se va întrerupe permanent tratamentul.
Afecțiuni dermatologice exfoliative (de exemplu, SSJ[f], NET[g], DRESS[h])	Suspectată	Se va întrerupe administrarea dozelor pentru orice grad. Se va relua administrarea dacă nu este confirmată sau după remiterea toxicităţii la gradul 0 sau 1.
	Confirmată	Se va întrerupe permanent tratamentul.
Miocardită	2, 3 sau 4	Se va întrerupe permanent tratamentul.
Toxicități neurologice severe (sindrom miastenic/miastenia gravis, sindromul Guillain-Barré, encefalită, mielită transversală)	2, 3 sau 4	Se va întrerupe permanent tratamentul
Alte reacţii adverse mediate imun (inclusiv, dar fără limitare la miozită, sarcoidoza, anemia hemolitică autoimună, pancreatita, iridociclita, uveita, cetoacidoza diabetică, artralgia, rejetul organului solid transplantat, boala grefă-contra-gazdă)	3	Se va întrerupe administrarea dozelor. Se va relua administrarea după remiterea toxicităţii la gradul 0 sau 1.
	4	Se va întrerupe permanent tratamentul.
Reapariţia reacţiilor adverse mediate imun după rezoluţia la gradul ≤ 1 (cu excepţia pneumonitei, vezi mai sus).	3sau 4	Se va întrerupe permanent tratamentul.

Tabelul 3. Recomandări privind modificările dozei de JEMPERLI		
Reacţii adverse mediate imun	**Grad de severitate[a]**	**Modificarea dozei**
Alte reacţii adverse	**Grad de severitate[a]**	**Modificarea dozei**
Reacții legate de perfuzie	2	Se va întrerupe administrarea dozelor. Dacă reacţiile se remit în interval de 1 oră de la întreruperea tratamentului, acesta poate fi reluat la 50% din viteza iniţială de perfuzare sau tratamentul poate fi reluat când simptomele se remit prin administrarea premedicaţiei. În caz de revenire la gradul 2 în contextul administrării premedicaţiei adecvate, se întrerupe permanent tratamentul.
	3sau 4	Se va întrerupe permanent tratamentul.

[a] Toxicităţile au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Naţional Oncologic (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), versiunea 5.0.
[b] AST = aspartat aminotransferază
[c] ALT = alanin aminotransferază
[d] LSVN = limita superioară a valorilor normale
[e] În cazul pacienţilor cu metastaze hepatice care, în momentul începerii tratamentului, prezintă creşteri de gradul 2 ale valorilor AST sau ALT, tratamentul trebuie întrerupt dacă nivelul AST sau ALT creşte cu ≥ 50 % faţă de valorile iniţiale şi persistă minimum 1 săptămână
[f]SJS = sindrom Stevens-Johnson
[g]TEN = necroliză epidermică toxică
[h]DRESS = reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice.

Cardul pacientului

Toţi medicii care prescriu JEMPERLI trebuie să informeze pacienţii cu privire la Cardul Pacientului, explicându-le cum trebuie să procedeze în cazul în care prezintă simptome de reacţii adverse mediate imun. Medicul va furniza Cardul Pacientului fiecărui pacient.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici
Nu există recomandări privind ajustarea dozelor pentru pacienţii cu vârsta de 65 ani sau peste.

Sunt disponibile date limitate cu privire la utilizarea dostarlimab la pacienții cu vârsta de 75 ani sau peste (vezi pct. 5.1).

Insuficienţă renală
Nu există recomandări privind ajustarea dozelor pentru pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau de la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de dializă sunt limitate (vezi pct. 5.2).

Insuficiența hepatică
Nu există recomandări privind ajustarea dozelor pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Sunt disponibile date limitate de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi niciun fel de date privind utilizarea la pacienţi cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea JEMPERLI la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

JEMPERLI este destinat doar administrării în perfuzie intravenoasă. JEMPERLI trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă, cu ajutorul unui injectomat, pe parcursul a 30 de minute.

JEMPERLI nu trebuie administrat prin injectare intravenoasă rapidă sau în bolus.

Pentru instrucţiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacţii adverse mediate imun

La pacienţii trataţi cu anticorpi care blochează calea proteinei 1/ligandului 1 al proteinei 1 cu rol în controlul morţii celulare programate (PD-1/PD-L1), inclusiv dostarlimab, pot apărea reacţii adverse mediate imun, care pot fi severe sau letale. Deşi reacţiile adverse mediate imun apar de obicei pe parcursul tratamentului cu anticorpi anti-PD-1/PD-L1, simptomele pot surveni şi după întreruperea tratamentului. Reacţiile adverse mediate imun pot apărea la nivelul oricărui organ sau ţesut şi pot afecta simultan mai multe sisteme din organism. Reacţiile adverse mediate imun enumerate la acest punct nu includ toate posibilele reacţii adverse mediate imun severe şi letale.

Identificarea şi gestionarea promptă a reacţiilor adverse mediate imun sunt esenţiale pentru asigurarea utilizării în condiţii de siguranţă a anticorpilor anti-PD-1/PD-L1. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea simptomelor şi semnelor reacţiilor adverse mediate imun. Parametrii clinici şi hematologici de laborator, inclusiv cei ai funcţiei hepatice, renale și tiroidiene, trebuie evaluaţi la începutul tratamentului şi apoi periodic pe parcursul acestuia. În cazul de suspicionare a reacţiilor adverse mediate imun, trebuie asigurată o evaluare adecvată care să includă un consult de specialitate.

Pe baza severităţii reacţiei adverse, tratamentul cu dostarlimab trebuie întrerupt sau sistat definitiv şi trebuie administraţi corticosteroizi (prednison în doză de 1 sau 2 mg/kg şi zi sau doze echivalente) sau un alt tratament adecvat (vezi mai jos şi pct. 4.2). În momentul ameliorării la Gradul ≤1, se va începe şi continua reducerea treptată a dozelor de corticosteroid, în decurs de cel puţin 1 lună. Pe baza datelor limitate din studiile clinice, provenite de la pacienţi ale căror reacţii adverse mediate imun nu au putut fi controlate prin corticoterapie, se poate lua în considerare administrarea şi a altor medicamente imunosupresoare sistemice. Terapia de substituţie hormonală pentru endocrinopatii trebuie instituită în funcţie de situaţia clinică.

Tratamentul cu dostarlimab trebuie întrerupt definitiv în caz de reapariţie a oricărei reacţii adverse mediate imun de gradul 3 sau pentru orice toxicitate a reacțiilor adverse mediate imun de Gradul 4, cu

excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate prin terapie de substituţie cu hormoni şi al altor situaţii specificate în Tabelul 3.

Pneumonită mediată imun
La pacienţii trataţi cu dostarlimab au fost raportate cazuri de pneumonită (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de pneumonită. Cazurile suspectate de pneumonită trebuie confirmate prin radiografii, cu excluderea etiologiilor alternative. Pacienţii trebuie gestionaţi prin modificarea dozelor de dostarlimab şi corticoterapie (vezi pct. 4.2).

Colită mediată imun
Dostarlimab poate cauza colită mediată imun (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de colită şi gestionaţi prin modificări ale tratamentului cu dostarlimab, administrarea de antidiareice şi corticosteroizi (vezi pct. 4.2).

Hepatită mediată imun
Dostarlimab poate cauza hepatită mediată imun (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie monitorizaţi periodic pentru eventuale modificări ale funcţiei hepatice după cum este indicat pe baza evaluării clinice şi gestionaţi prin modificări ale tratamentului cu dostarlimab şi corticoterapie (vezi pct. 4.2).

Endocrinopatii mediate imun
La pacienţii cărora li s-a administrat dostarlimab au fost raportate endocrinopatii mediate imun, inclusiv hipotiroidism, hipertiroidism, tiroidită, hipofizită, diabet zaharat de tip 1, cetoacidoză diabetică şi insuficienţă suprarenală (vezi pct. 4.8).

Hipotiroidism sau hipertiroidism
La pacienţii trataţi cu dostarlimab a fost raportată apariţia hipotiroidismului şi hipertiroidismului mediate imun (inclusiv tiroidită), hipotiroidismul putând apărea după hipertiroidism. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea valorilor anormale la testele de evaluare a funcţiei tiroidiene, înainte de şi periodic pe parcursul tratamentului şi după cum este indicat pe baza evaluării clinice. Cazurile de hipotiroidism şi hipertiroidism mediate imun (inclusiv tiroidită) trebuie gestionate conform recomandărilor de la pct. 4.2.

Insuficienţă suprarenală
La pacienţii trataţi cu dostarlimab au fost înregistrate cazuri de insuficienţă suprarenală mediată imun. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de insuficienţă suprarenală. Pacienţii cu insuficienţă suprarenală simptomatică trebuie gestionaţi conform recomandărilor de la pct. 4.2.

Nefrită mediată imun
Dostarlimab poate cauza nefrită mediată imun (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei renale şi gestionaţi prin modificări ale tratamentului cu dostarlimab şi corticoterapie (vezi pct. 4.2).

Erupţie cutanată tranzitorie mediată imun
La pacienţii trataţi cu dostarlimab a fost raportată apariţia erupţiei cutanate tranzitorii mediate imun, inclusiv cazuri de pemfigoid (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de erupție cutanată tranzitorie. Afecțiuni dermatologice exfoliative trebuie gestionate conform recomandărilor de la pct. 4.2. La pacienţii trataţi cu inhibitori PD-1 au fost raportate cazuri de sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică.

Se recomandă prudenţă în cazul utilizării dostarlimab la un pacient care a prezentat anterior o reacţie adversă cutanată severă sau cu risc vital sub tratamentul anterior cu alţi agenţi antineoplazici imunostimulanţi.

Artralgie mediată imun

Artralgia mediată imun a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat dostarlimab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de artralgie. Artralgia mediată imun suspectată trebuie confirmată și alte cauze excluse. Pacienții trebuie gestionați prin modificări ale tratamentului cu dostarlimab și administrare de corticosteroizi (vezi pct. 4.2).

Alte reacţii adverse mediate imun
Având în vedere mecanismul de acţiune al dostarlimab, pot apărea şi alte reacţii adverse mediate imun, inclusiv evenimente potenţial grave [de exemplu, miozită, miocardită, encefalită, neuropatie demielinizantă (inclusiv sindrom Guillain-Barré), sarcoidoză]. Reacţiile adverse mediate imun semnificative din punct de vedere clinic, raportate la mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu dostarlimab în monoterapie în cadrul studiilor clinice, includ encefalită, anemia hemolitică autoimună, pancreatita, iridociclita şi uveita. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor reacţiilor adverse mediate imun şi gestionaţi conform recomandărilor de la pct. 4.2. Au fost raportate cazuri de rejet al organului solid transplantat după punerea pe piaţă a medicamentului, la pacienţii trataţi cu inhibitori PD-1. Tratamentul cu dostarlimab poate creşte riscul de rejet al organului solid transplantat. La aceşti pacienţi trebuie luat în considerare beneficiul tratamentului cu dostarlimab comparativ cu riscul posibilului rejet de organ.

La pacienţii cărora li se efectuează transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH) pot apărea complicaţii letale şi alte complicaţii grave înainte sau după tratamentul cu un anticorp ce blochează PD-1/PD-L1. Complicaţiile corelate cu transplantul includ boala grefă-contra-gazdă (BGcG), BGcG acută, BGcG cronică, boală hepatică veno-ocluzivă după tratamentul de condiționare cu intensitate redusă şi sindrom febril necesitând corticoterapie (fără o etiologie infecţioasă identificabilă). Aceste complicaţii pot apărea în pofida terapiei de intervenţie între blocada PD-1/PD-L1 şi TCSH alogen. Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru a interveni prompt în caz de apariţie a complicaţiilor legate de transplant. Trebuie analizate beneficiile în raport cu riscurile tratamentului cu un anticorp anti-PD-1/PD-L1 înainte sau după efectuarea TCSH alogen.

Reacţii legate de perfuzie
Dostarlimab poate cauza reacţii legate de administrarea în perfuzie, care pot fi severe (vezi pct. 4.8). În caz de apariţie a unor reacţii legate de perfuzie severe (de gradul 3) sau care pun viaţa în pericol (gradul 4), perfuzia trebuie întreruptă şi tratamentul sistat definitiv (vezi pct. 4.2).

Pacienţi excluşi din studiile clinice
Din studiul GARNET au fost excluşi pacienţii cu următorul status clinic: scor de performanţă (SP) iniţial ≥ 2 conform Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); metastaze la nivelul sistemului nervos central sau meningită carcinomatoasă necontrolate prin tratament; alte malignităţi în ultimii 2 ani; imunodeficienţă sau administrarea de tratament imunosupresor în ultimele 7 zile; infecţie activă cu HIV, virusul hepatitic B sau C; boală autoimună activă care a necesitat tratament sistemic în ultimii 2 ani, cu excepţia terapiei de substituţie hormonală; boală pulmonară interstițială în antecedente; sau efectuarea unui vaccin viu în ultimele 14 zile.

Pacienții cu următoarul status au fost excluși din studiul RUBY: o afecțiune malignă concomitentă sau o afecțiune malignă invazivă non-endometrială anterioară care nu au mai avut semne ale bolii timp de <3 ani sau dacă au primit orice tratament activ în ultimii 3 ani pentru acea afecțiune malignă; metastaze necontrolate ale sistemului nervos central, meningită carcinomatoasă, sau ambele; antecedente cunoscute de infecție cu HIV sau hepatită B activă sau hepatită C activă; imunodeficiență sau tratament imunosupresor în ultimele 7 zile; risc medical ridicat din cauza unui tulburări medicale grave, necontrolate, a unei boli sistemice nemaligne sau a unei infecții active care necesită tratament sistemic; sau administrarea unui vaccin viu în decurs de 30 de zile înainte de prima doză a tratamentului din studiu, în timpul tratamentului din studiu și până la 180 de zile după ultima doză a tratamentului din studiu.

După o analiză atentă a riscului potențial crescut, dostarlimab poate fi utilizat cu o gestionare medicală adecvată la acești pacienți.

Conţinut de polisorbat 80

Acest medicament conține polisorbat 80 (vezi pct. 2), care poate provoca reacții alergice.

Conţinut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”. Acest medicament poate fi diluat în soluție de clorură de sodiu 9 mg/mL (0,9%) soluție perfuzabilă. Acest lucru trebuie luat în considerare pentru pacienții care necesită controlul aportului de sodiu în dietă (vezi pct. 6.6).

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile. Anticorpii monoclonali (mAb) precum dostarlimab nu constituie substraturi pentru citocromul P450 sau transportorii substanţelor active. Dostarlimab nu este o citokină şi este improbabil să moduleze activitatea citokinelor. În plus, nu se anticipează nicio interacţiune farmacocinetică (FC) între dostarlimab şi substanţele active cu moleculă mică. Nu există dovezi ale vreunei interacţiuni mediate de clearance-ul nespecific, prin degradare lipozomală, al anticorpilor.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepţia

Există un risc asociat cu administrarea dostarlimab la femeile aflate la vârsta fertilă. Femeile cu potenţial fertil trebuie să utilizeze metode de contracepţie eficace pe parcursul tratamentului cu dostarlimab şi timp de încă 4 luni după administrarea ultimei doze de dostarlimab.

Sarcina

Nu există date sau datele existente sunt limitate cu privire la utilizarea dostarlimab la femeile gravide. Pe baza mecanismului de acţiune, dostarlimab poate avea efecte farmacologice nocive asupra fătului atunci când este administrat în timpul sarcinii.

Nu au fost efectuate studii privind efectele dostarlimab asupra funcţiei de reproducere şi dezvoltării la animal; cu toate acestea, inhibiţia căii PD-1/PD-L1 poate determina un risc crescut de respingere mediată imun a fătului, având ca rezultat decesul acestuia (vezi pct. 5.3). Este cunoscut faptul că imunoglobulinele umane (IgG4) pot traversa bariera placentară şi prin urmare, există posibilitatea ca dostarlimab, care este o IgG4, să fie transmis de la mamă la făt.

JEMPERLI nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă dostarlimab/metaboliţii acestuia se excretă în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuţi/sugari.

JEMPERLI nu trebuie utilizat pe perioada alăptării şi aceasta trebuie evitată timp de cel puţin 4 luni după administrarea ultimei doze de dostarlimab.

Fertilitatea

Nu au fost derulate studii privind efectele dostarlimab asupra fertilităţii (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

JEMPERLI nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Dostarlimab este cel mai frecvent asociat cu reacţiile adverse legate de activitatea sistemului imunitar. Majoritatea acestora, inclusiv reacţiile adverse severe, s-au remis după iniţierea tratamentului medical adecvat sau după întreruperea administrării dostarlimab (vezi „Descrierea reacţiilor adverse selectate" de mai jos).

Dostarlimab în monoterapie

Siguranţa dostarlimab a fost evaluată la 605 pacienţi cu CE sau alte tumori solide în stadiu avansat care au fost trataţi cu dostarlimab în monoterapie în cadrul studiului GARNET, inclusiv la 153 pacienţi care prezentau CE cu dMMR/MSI-H în stadiu avansat sau recidivat. Pacienţilor li s-au administrat doze de 500 mg la fiecare 3 săptămâni, până la 4 cicluri, şi apoi de 1000 mg la intervale de 6 săptămâni, pe parcursul tuturor ciclurilor ulterioare.

La pacienţii cu tumori solide recurente sau în stadiu avansat (N = 605), cele mai frecvente reacţii adverse (> 10 %) au fost anemia (28,6 %), diareea (26,0%), greaţa (25,8 %), vărsăturile (19,0 %), artralgia (17,0 %), pruritul (14,2 %), erupția cutanată tranzitorie (13,2 %), pirexia (12,4 %), creşterea valorilor aspartat aminotransferazei (11,2%) şi hipotiroidismul (11,2 %). Tratamentul cu JEMPERLI a fost întrerupt definitiv din cauza reacţiilor adverse la 38 (6,3 %) dintre pacienţi; majoritatea reacţiilor au constat în evenimente adverse mediate imun. Reacţiile adverse au fost grave la 11,2 % dintre pacienţi; cele mai grave reacţii adverse au fost reacţiile adverse mediate imun (vezi pct. 4.4).

În studiul GARNET, profilul de siguranță pentru pacientele cu CE cu dMMR/MSI-H (N=153) nu a fost diferit față de cel al populației generale tratate cu monoterapie prezentat în Tabelul 4.

Dostarlimab în asociere cu carboplatină și paclitaxel

Siguranța dostarlimab a fost evaluată la 241 de pacienți cu CE primar avansat sau recurent, cărora li s-a administrat dostarlimab în asociere cu carboplatină și paclitaxel în cadrul studiului RUBY. Pacienții au primit doze de 500 mg dostarlimab la fiecare 3 săptămâni pentru 6 cicluri, urmate de 1000 mg la fiecare 6 săptămâni pentru toate ciclurile ulterioare.

La pacienții cu CE primar avansat sau recurent (N = 241), cele mai frecvente reacții adverse (⩾ 10 %) au fost erupție cutanată tranzitorie (23,2 %), erupţie cutanată maculo-papulară (14,5 %), hipotiroidie (14,5 %), febră (12,9%), valori crescute ale alaninaminotransferazei (12,9 %), valori crescute ale aspartataminotransferazei (12,0 %), și xerodermie (10,0 %). JEMPERLI a fost întrerupt definitiv din cauza reacţiilor adverse la 12 pacienţi (5,0 %); cele mai frecvente erau legate de activitatea sistemului imunitar. Reacțiile adverse au fost grave la 5,8 % dintre pacienți. Cea mai frecventă reacție adversă gravă (>1 %) a fost febra (2,9 %). Cea mai frecventă reacție adversă legată de activitatea sistemului imunitar (>10 %) a fost hipotiroidismul (12,0 %), iar erupția maculo-papulară (1,2 %) a fost cea mai frecventă reacție adversă (>1 %) legată de activitatea sistemului imunitar care a condus la întreruperea tratamentului. (vezi pct. 4.4).

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Reacţiile adverse raportate în studiile clinice pentru dostarlimab administrat în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie, sunt enumerate în Tabelul 4 în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența reacțiilor adverse enumerate în coloana dostarlimab în monoterapie, se bazează pe frecvența evenimentelor adverse identificate pentru toate cauzele la cei 605 pacienţi cu tumori solide recurente sau în stadiu avansat din cadrul studiului GARNET expuși la monoterapia cu dostarlimab pentru o durată medie a tratamentului de 24 săptămâni (interval: 1 până la 229 săptămâni). Dacă nu se specifică altfel, frecvența reacțiilor adverse enumerate în coloana dostarlimab în asociere cu chimioterapie se bazează pe frecvența evenimentelor adverse, indiferent de cauză, identificată la 241 pacienți cu CE primar avansat sau recurent din studiul RUBY expuși la dostarlimab în asociere cu carboplatin și paclitaxel pentru o durată medie a tratamentului de 43 săptămâni (interval: 3 până la 193 săptămâni). Pentru informații suplimentare privind siguranța atunci când dostarlimab este administrat în asociere cu carboplatină și paclitaxel, consultați Informațiile de prescriere respective pentru medicamente în asociere.

Reacţii adverse cunoscute că apar la dostarlimab în monoterapie, sau la carboplatină sau paclitaxel administrate în monoterapie, pot apărea în timpul tratamentului cu aceste medicamente în asociere, chiar dacă aceste reacţii nu au fost raportate în studiile clinice cu dostarlimab în asociere cu carboplatină și paclitaxel. Aceste reacţii sunt prezentate pe clase de aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de frecvenţă. Categoriile de frecvenţă sunt definite astfel: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 şi <1/10), mai puţin frecvente (≥1/1 000 şi <1/100), rare (≥1/10 000 şi <1/1 000), foarte rare (<1/10 000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 4: Reacţii adverse la pacienţii trataţi cu dostarlimab

	Dostarlimab în monoterapie	**Dostarlimab în asociere cu carboplatină și paclitaxel**
Tulburări hematologice şi limfatice		
Foarte frecvente	Anemie[a]	
Tulburări endocrine		
Foarte frecvente	Hipotiroidie*[b]	Hipotiroidie [e]
Frecvente	Hipertiroidie*, insuficienţă suprarenală*	Hipertiroidie
Mai puţin frecvente	Tiroidită*[c], hipofizită[d]	Tiroidită, insuficienţă suprarenală
Tulburări metabolice și de nutriție		
Mai puţin frecvente	Diabet zaharat de tip 1, cetoacidoză diabetică	Diabet zaharat de tip 1
Tulburări ale sistemului nervos		
Mai puţin frecvente	Encefalită, miastenia gravis	Sindrom miastenic[†] Sindromul Guillain-Barré[†f]
Tulburări oculare		
Mai puţin frecvente	Uveită[g]	Uveită
Tulburări cardiace		
Mai puţin frecvente		Miocardită[†h]
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale		
Frecvente	Pneumonită*[i]	Pneumonită
Tulburări gastro-intestinale		
Foarte frecvente	Diaree, greaţă, vărsături	
Frecvente	Colită*[j], pancreatită[k], gastrită	Colită[†l], pancreatită
Mai puţin frecvente	Esofagită	Gastrita mediată imun[†], vasculita gastro-intestinală[†]
Tulburări hepatobiliare		
Frecvente	Hepatită*[m]	
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat		

	Dostarlimab în monoterapie	Dostarlimab în asociere cu carboplatină și paclitaxel
Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie*[n], prurit	Erupție cutanată tranzitorie[o], xerodermie
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv		
Foarte frecvente	Artralgie*	
Frecvente	Mialgie	
Mai puţin frecvente	Artrita mediată imun, polimialgie reumatică, miozită mediată imun	Artrita mediată imun, miozită[†]
Tulburări renale şi ale căilor urinare		
Mai puţin frecvente	Nefrită*[p]	
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare		
Foarte frecvente	Febră	Febră
Frecvente	Frisoane	
Mai puţin frecvente		Sindromul răspunsului inflamator sistemic[†]
Investigaţii diagnostice		
Foarte frecvente	Valori crescute ale transaminazelor[q]	Valori crescute ale alaninaminotransferazei, valori crescute ale aspartataminotransferazei
Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate		
Frecvente	Reacții legate de perfuzie*[r]	

[†] Include evenimente identificate în alte studii clinice la pacienți cu tumori solide care au primit dostarlimab în asociere cu diferite tipuri de terapii anticanceroase.
[*] Vezi pct. „Descrierea reacţiilor adverse selectate”
[a] Include anemie şi anemie hemolitică autoimună
[b] Include hipotiroidie și hipotiroidie autoimună
[c] Include tiroidită şi tiroidită autoimună
[d] Include hipofizită și hipofizită limfocitară
[e] Include hipotiroidie și hipotiroidie mediată imun
[f] Include sindromul Guillain-Barré și polineuropatia demielinizantă
[g] Include uveită şi iridociclită
[h] Include miocardită și miocardită mediată imun
[i] Include pneumonită, boală pulmonară interstițială şi boală pulmonară mediată imun
[j] Include colită, enterocolită şi enterocolită mediată imun
[k] Include pancreatitaăşi pancreatită acută
[l] Include colită și enterita
[m] Include hepatită, hepatită autoimună şi citoliză hepatică
[n] Include erupţie cutanată tranzitorie, erupţie cutanată maculo-papulară, erupţie cutanată eritematoasă, erupţie cutanată maculară, erupţie cutanată pruriginoasă, erupţie cutanată eritematoasă, erupție cutanată papulară, eritempoliform, toxicitate cutanată, erupţie medicamentoasă, erupţie cutanată toxică, erupţie cutanată exfoliativă şi pemfigoid
[o] Include erupţie cutanată tranzitorie şi erupţie cutanată maculo-papulară
[p] Include nefrită şi nefrită tubulo-interstiţială
[q] Include creşterea valorilor transaminazelor, creşterea valorilor alanin aminotransferazelor, creşterea valorilor aspartat aminotransferazelor şi hipertransaminezia
[r] Include reacții legate de perfuzie și hipersensibilitate.

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Reacţiile adverse selectate descrise mai jos se bazează pe profilul de siguranţă al dostarlimab dintr-o bază de date combinate privind siguranţa administrării dostarlimab la 605 pacienţi din studiul GARNET, care prezentau CE sau alte tumori solide în stadiu avansat. Reacţiile adverse mediate imun sunt definite ca evenimente cu gradul de severitate 2 sau peste; frecvenţele de mai jos exclud

evenimentele de gradul 1. Recomandările privind managementul acestor reacţii adverse sunt prezentate la pct. 4.2.

Reacţiile adverse mediate imun (vezi pct. 4.4)

Pneumonită mediată imun
Pneumonita mediată imun, inclusiv pneumonita de gradul 2 (1,3 %), de gradul 3 (0,8%) şi de gradul 4 (0,2%), a survenit la 14 (2,3 %) pacienţi. Pneumonita a determinat întreruperea tratamentului cu dostarlimab la 8 (1,3 %) pacienţi.

Tratamentul sistemic pe bază de corticosteroizi (prednison ≥ 40 mg pe zi sau doze echivalente) a fost necesar la 11 (78,6%) pacienţi cu pneumonie. Pneumonia s-a remis la 11 (78,6 %) pacienţi.

Colită mediată imun
Colita, inclusiv colita de gradul 2 (0,7 %) şi de gradul 3 (0,7 %), a apărut la 8 (1,3 %) pacienţi. Colita nu a determinat întreruperea tratamentului cu dostarlimab la niciunul dintre pacienţi.

Corticoterapia sistemică (prednison ≥ 40 mg pe zi sau doze echivalente) a fost necesară la 5 (62,5%) pacienţi. Colita s-a remis la 5 (62,5 %) dintre pacienţii respectivi.

Hepatită mediată imun
Hepatita a apărut la 3 (0,5 %) pacienţi şi toţi au avut gradul 3 de severitate. A fost necesară corticoterapia sistemică (prednison ≥ 40 mg pe zi sau doze echivalente) la 2 (66,7%) pacienţi. Hepatita a determinat întreruperea tratamentului cu dostarlimab la 1 (0,2%) pacient şi s-a remis la 2 din 3 pacienţi.

Endocrinopatii mediate imun
Cazuri de hipotiroidism au fost înregistrate la 46 (7,6 %) pacienţi, toate cu gradul 2 de severitate. Hipotiroidismul nu a determinat întreruperea tratamentului cu dostarlimab şi s-a remis la 17 (37,0 %) pacienţi.

Hipertiroidismul, inclusiv de gradul 2 (2,1 %) şi de gradul 3 (0,2 %), a apărut la 14 (2,3 %) pacienţi. Hipertiroidismul nu a determinat întreruperea tratamentului cu dostarlimab şi s-a remis la 10 (71,4 %) pacienţi.

Cazuri de tiroidită au fost înregistrate la 3 (0,5 %) pacienţi; toţi au avut gradul 2 de severitate. Niciunul dintre evenimentele de tiroidită nu s-a remis; nu au fost înregistrate cazuri de întrerupere a tratamentului cu dostarlimab din cauza apariţiei tiroiditei.

Insuficienţa suprarenală, inclusiv de gradul 2 (0,5 %) şi de gradul 3 (0,7 %), a apărut la 7 (1,2 %) pacienţi. Insuficienţa suprarenală a condus la întreruperea tratamentului cu dostarlimab la 1 pacient (0,2 %) şi s-a remis la 4 (57,1 %) pacienţi.

Nefrita mediată imun
Cazuri de nefrită, inclusiv nefrită tubulo-interstiţială, au fost înregistrate la 3 (0,5 %) pacienţi; toate au avut gradul 2 de severitate. Administrarea corticoterapiei sistemice (prednison ≥ 40 mg pe zi sau doze echivalente) a fost necesară la 2 (66,7 %) dintre pacienţii cu nefrită. Nefrita a determinat întreruperea tratamentului cu dostarlimab la 1 (0,2 %) pacient şi s-a remis la toţi cei 3 pacienţi.

Erupţie cutanată tranzitorie mediată imun
Erupţiile cutanate tranzitorii mediate imun (erupţia cutanată tranzitorie, erupţia cutanată maculo-papulară, erupţia cutanată maculară, erupţia cutanată pruriginoasă, pemfigoid, erupţie medicamentoasă, toxicitate cutanată, erupţie cutanată toxică) au apărut la 31 pacienţi (5,1 %), inclusiv evenimente de gradul 3 survenite la 9 (1,5 %) dintre pacienţii trataţi cu dostarlimab. Intervalul median de timp până la debutul erupţiei cutanate a fost de 57 zile (interval: 2 până la 1485 zile).

Administrarea corticoterapiei sistemice (prednison ≥ 40 mg pe zi sau doze echivalente) a fost necesară la 9 (29,0 %) dintre pacienţii cu erupţie cutanată tranzitorie. Erupţia cutanată tranzitorie a determinat întreruperea tratamentului cu dostarlimab la 1 (0,2%) pacient şi s-a remis la 24 (77,4 %) pacienţi.

Artralgie mediată imun
Artralgia mediată imun a apărut la 34 (5,6 %) dintre pacienţi. Artralgia mediată imun de gradul 3 a fost raportată la 5 (0,8 %) dintre pacienţii cărora li se administra dostarlimab. Timpul median până la debutul artralgiei a fost de 94,5 zile (interval cuprins între 1 zi și 840 zile). Corticosteroizii sistemici (prednison ≥ 40 mg pe zi sau echivalent) au fost necesari la 3 (8,8 %) dintre pacienţii care au prezentat artralgie. Artralgia a dus la întreruperea tratamentului cu dostarlimab la 1 (0,2%) pacient și s-a remis la 19 (55,9 %) dintre pacienţii care au prezentat artralgie.

Reacţii legate de perfuzie
Reacţiile legate de perfuzie, inclusiv reacţii de hipersensibilitate au apărut la 6 (1,04 %) pacienţi şi au inclus reacţii de gradul 2 (0,3 %) şi de gradul 3 (0,2 %). Toţi pacienţii s-au recuperat de pe urma reacţiei legate de perfuzie.

Efecte ale clasei inhibitorilor punctelelor de control imun

Au fost raportate cazuri ale următoarelor reacții adverse în timpul tratamentului cu alți inhibitori ai punctelor de control imun care ar putea apărea și în timpul tratamentului cu dostarlimab: boală celiacă; insuficiență exocrină pancreatică.

Imunogenitate

În studiul GARNET, prezenţa anticorpilor anti-medicament (*anti-drug antibodies*, ADA) a fost testată la 315 pacienţi trataţi cu dostarlimab şi incidenţa ADA pe parcursul tratamentului a fost de 2,5 %. Prezenţa anticorpilor neutralizanţi a fost detectată la 1,3 % dintre pacienţi. Administrarea concomitentă cu carboplatină și paclitaxel nu a afectat imunogenitatea dostarlimab. În studiul RUBY, dintre cei 225 de pacienți care au fost tratați cu dostarlimab în asociere cu carboplatină și paclitaxel și care au fost evaluați pentru prezența ADA, nu a existat nicio incidență a ADA apăruți în urma tratamentului cu dostarlimab sau a anticorpilor neutralizanţi apăruți în urma tratamentului cu dostarlimab.

La pacienţii care au dezvoltat ADA, nu au fost identificate dovezi ale modificării eficacităţii sau siguranţei dostarlimab.

Pacienţi vârstnici

Dintre cei 605 pacienți tratați dostarlimab în monoterapie, 51,6% aveau sub 65 ani, 36,9% aveau 65 sau mai puţin de 75 ani și 11,5% aveau 75 ani sau mai mult. Dintre cei 241 de pacienți tratați cu dostarlimab în asociere cu carboplatină-paclitaxel, 52,3% aveau sub 65 de ani, 36,5% aveau între 65 și mai puțin de 75 de ani, iar 11,2% aveau 75 de ani sau mai mult. Nu au fost raportate diferențe generale de siguranță între pacienții vârstnici (≥ 65 ani) și pacienții mai tineri (<65 ani).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Dacă se suspectează un supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru apariţia semnelor şi simptomelor de reacţii sau efecte adverse şi trebuie instituit tratamentul simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenţi antineoplazici, anticorpi monoclonali și conjugați anticorp-medicament, codul ATC: L01FF07

Mecanism de acţiune

Dostarlimab este un mAb umanizat de izotip IgG4, care se leagă de receptorii PD-1 şi blochează interacţiunea cu liganzii acestuia, PD-L1 şi PD-L2. Inhibiţia răspunsului imun pe calea PD-1 are ca rezultat reactivareaunor funcţii ale limfocitelor T, precum activitatea proliferativă, producţia de citokine şi activitatea citotoxică. Dostarlimab potenţează răspunsurile limfocitelor T, inclusiv răspunsurile antitumorale, prin blocarea legării PD-1 de liganzii PD-L1 şi PD-L2. Pe modelele tumorale singeneice de şoarece, activitatea de blocare a PD-1 a atenuat creşterea tumorilor.

Eficacitate și siguranță clinică

RUBY: Studiu controlat randomizat al dostarlimab în asociere cu carboplatină și paclitaxel în tratamentul pacienților adulți cu CE primar avansat sau recurent

Eficacitatea și siguranța dostarlimab în asociere cu carboplatină-paclitaxel au fost investigate într-un studiu de fază 3 multicentric, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, efectuat la pacienți cu CE primar avansat sau recurent.

Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a primi dostarlimab 500 mg plus carboplatină ASC 5 mg/ml/min și paclitaxel 175 mg/m^2 la fiecare 3 săptămâni timp de 6 cicluri urmate de dostarlimab 1000 mg la fiecare 6 săptămâni (n = 245) sau placebo plus carboplatină ASC 5 mg/ml/min și paclitaxel 175 mg/m^2 la fiecare 3 săptămâni timp de 6 cicluri urmate de placebo la fiecare 6 săptămâni (n = 249). Randomizarea a fost stratificată în funcție de statutul MMR/MSI, radioterapie pelvină externă anterioară și starea bolii (recurent, stadiul III primar sau stadiul IV primar). Tratamentul a continuat până la 3 ani sau până la o toxicitate inacceptabilă, progresia bolii sau decizia investigatorului. Evaluarea stării tumorii a fost efectuată la fiecare 6 săptămâni până în săptămâna 25, la fiecare 9 săptămâni până în săptămâna 52 și la fiecare 12 săptămâni după aceea. După o urmărire mediană de 37 de luni, 27 din 245 de pacienți randomizați pentru dostarlimab plus carboplatină-paclitaxel au primit tratament timp de >3 ani (data limită 22 Septembrie 2023).

Criteriile cheie de eligibilitate pentru studiu au fost boala primară în stadiul III sau IV conform Federației Internaționale de Ginecologie și Obstetrică (FIGO), inclusiv boala în stadiul IIIA până la IIIC1 cu prezența bolii evaluabile sau măsurabile conform RECIST v.1.1, la pacienții cu carcinosarcom în stadiul IIIC1, histologie cu celule clare, seroase sau mixte (conținând ≥10 % carcinosarcom, celule clare sau histologie seroasă) indiferent de prezența bolii evaluabile sau măsurabile imagistic, a bolii în stadiul IIIC2 sau în stadiul IV, indiferent de prezența bolii evaluabile sau măsurabile. Studiul a inclus, de asemenea, pacienți cu primul CE recurent cu un potențial scăzut de vindecare prin radioterapie sau intervenție chirurgicală, singure sau în combinație, inclusiv pacienți care au avut prima boală recurentă și nu au primit tratament antineoplazic sistemic sau care au primit anterior tratament antineoplazic sistemic neoadjuvant/adjuvant și au avut o recidivă sau o boală progresivă ≥ 6 luni după finalizarea tratamentului (prima recidivă). Radiația prealabilă nu a fost permisă în decurs de 21 zile de la tratamentul de studiu, cu excepția radioterapiei paliative, care a fost permisă în termen de până la 1 săptămână de la tratamentul de studiu.

Parametrii principali de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFB) evaluată de investigator conform RECIST v1.1 la pacienții cu CE primar avansat sau recurent dMMR/MSI-H și la toți pacienții (populația globală) cu CE primar avansat sau recurent, și supraviețuirea globală (SG) la toți pacienții (populația globală) cu CE primar avansat sau recurent.

Un total de 494 pacienți cu CE au fost evaluați pentru eficacitate în studiul RUBY. Datele demografice și caracteristicile inițiale au fost: vârsta medie de 65 ani (38 % cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 ani și 13 % cu vârsta de 75 ani sau mai mult); 77 % de rasă caucaziană, 12 % de rasă negroidă, 3 % asiatici; ECOG PS 0 (63 %) sau 1 (37 %); stadiul III primar 19 %, stadiul IV primar 34 %, CE recurent 48 %; carcinom endometrioid 55 %, carcinom mixt 4 %, carcinosarcom 9 %, carcinom cu celule clare 3 %, carcinom seros 21 %, altul 8 %; iar cu intervenție chirurgicală anterioară 91 %, radioterapie anterioară (28 %), terapie anterioară antineoplazică (20 %).

Identificarea statusul tumoral dMMR/MSI-H a fost determinată prospectiv pe baza testării la nivel local (IHC, PCR sau NGS) sau a testării centrale (IHC) atunci când nu a fost disponibil niciun rezultat local.

Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 5 și Figurile 1 și 2. SFB este prezentată la analiza primară cu o urmărire mediană de 25 de luni. Rezultatele SG se bazează pe a doua analiză intermediară cu o urmărire mediană de 37 de luni. Dostarlimab plus carboplatin-paclitaxel a demonstrat îmbunătățiri semnificative statistice ale SFB de către investigator (dMMR/MSI-H și populațiile generale) și ale PG (populația generală) comparativ cu placebo plus carboplatin-paclitaxel.

Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea din studiul RUBY pentru populația generală și pacienții cu CE cu dMMR/MSI-H

Criteriu de evaluare	**Populația generală**		**Pacienții cu CE cu dMMR/MSI-H**	
	Dostarlimab + carboplatin-paclitaxel (N=245)	**Placebo + carboplatin-paclitaxel (N=249)**	**Dostarlimab + carboplatină-paclitaxel (N=53)**	**Placebo + carboplatină-paclitaxel (N=65)**
Supraviețuirea fără progresia bolii (SFB)[a]				
Mediana în luni (IÎ 95%)[b]	11,8 (9.6, 17,1)	7,9 (7,6, 9,5)	Nu a fost atinsă (11,8 Na)	7,7 (5,6, 9,7)
Numărul (%) de pacienți cu eveniment	135 (55,1)	177 (71,1)	19 (35,8)	47 (72,3)
Raport de risc (IÎ 95%)[c]	0,64 (0,51, 0,80)		0,28 (0,16, 0,50)	
Valoare p[d]	<0,0001		<0,0001	
Supraviețuirea globală (SG)[e,f]				
Mediana în luni (IÎ 95%)[b]	44,6 (32,6, Na)	28,2 (22,1, 35,6)	Nu a fost atinsă (Na, Na)	31,4 (20,3, Na)
Numărul (%) de pacienți cu eveniment	109 (44,5)	144 (57,8)	12 (22.6)	35 (53,8)
Raport de risc (IÎ 95%)[c]	0,69 (0,54, 0,89)		0,32 (0,17, 0,63)	
Valoare p[d]	0,0020		NA[g]	
Rata de răspuns obiectiv (RRO)[h]				

RRO, n (%) (95% CI)	149 (70,3) (63,6, 76,3)	142 (64,8) (58,1, 71,2)	38 (77,6) (63,4, 88,2)	40 (69.0) (55,5, 80,5)
Durata de răspuns (DOR)[h, i]				
Mediana în luni (IÎ 95%)[b]	10,6 (8,2, 17,6)	6,2 (4,4, 6,7)	Nu a fost atinsă (10,1, Na)	5,4 (3,9, 8,1)

IÎ: interval de încredere, NA = nu se aplică; Na = nu a fost atinsă
[a] Monitorizare mediană de 25 luni (data limită 28 septembrie 2022).
[b] Prin metoda Brookmeyer și Crowley
[c] Pe baza modelului stratificat de regresie Cox.
[d] Valoare p unilaterală pe baza testului log-rank stratificat.
[e] SG este un criteriu final primar numai pentru populația generală.
[f] Monitorizare mediană de 37 de luni (data limită 22 septembrie 2023).
[g] Nu este semnificativ statistic, deoarece nu a fost efectuată nicio testare a ipotezelor pentru supraviețuirea globală în populația dMMR/MSI-H.
[h] Evaluat de către investigator în conformitate cu RECIST v1.1.
[i] Pentru pacienții cu un răspuns parțial sau complet.

Analize exploratorii pre-specificate ale SFB și SG au fost efectuate la pacienții cu CE cu reparație eficientă a erorilor de potrivire (MMRp)/stabilitate a microsateliților (MSS) (n = 376). RR-ul pentru SFB a fost de 0,76 (IÎ 95 %: 0,59, 0,98), cu o SFB mediană de 9,9 luni pentru dostarlimab în combinație cu carboplatin-paclitaxel (n = 192) comparativ cu 7,9 luni pentru placebo în combinație cu carboplatin-paclitaxel (n = 184) (data limită: 28 Septembrie 2022). RR-ul pentru SG a fost de 0,79 (IÎ 95 %: 0,60, 1,04), cu o SG mediană de 34 luni pentru dostarlimab în combinație cu carboplatin-paclitaxel comparativ cu 27 luni pentru placebo în combinație cu carboplatin-paclitaxel (data limită: 22 Septembrie 2023).

Figura 1. Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresie, evaluată de investigator, la toți pacienții (populația generală) cu CE (studiul RUBY)

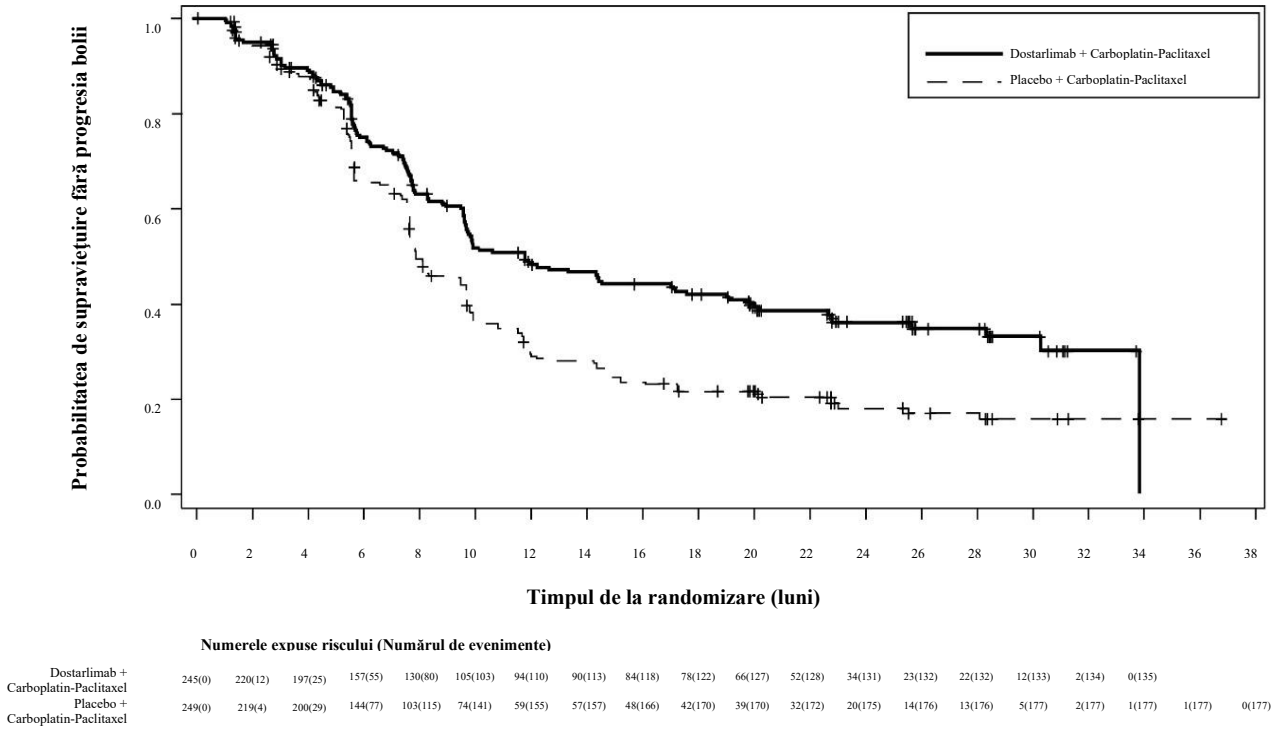
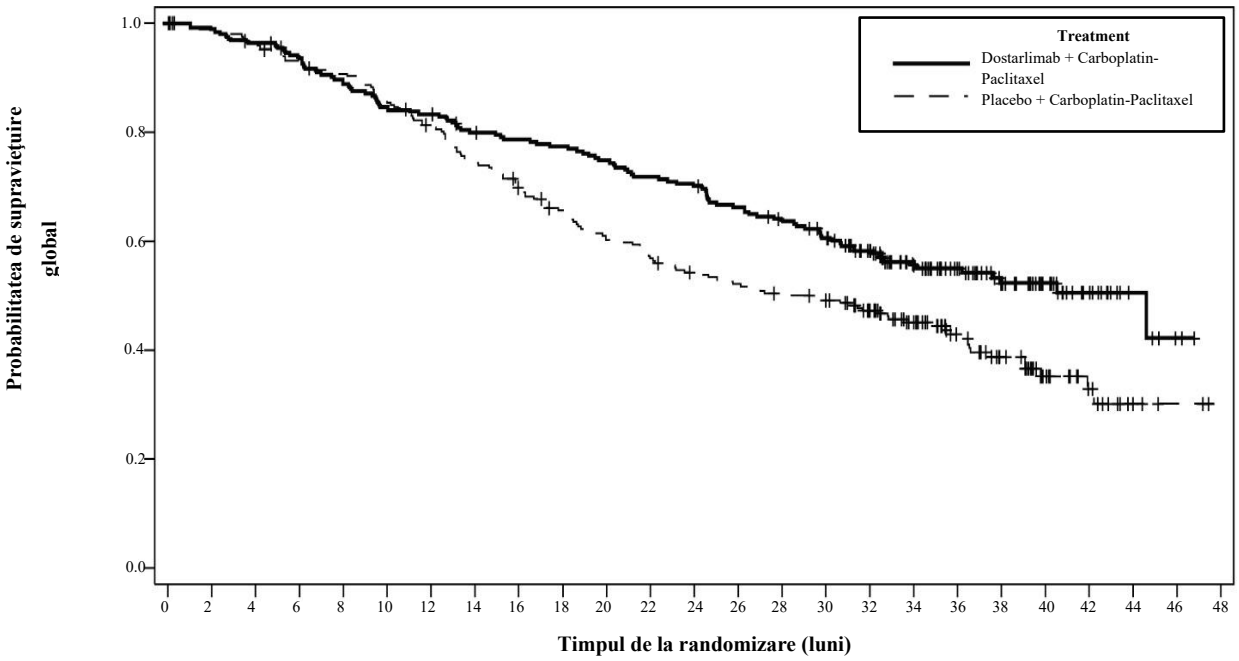


Figura 2. Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii globale la toți pacienții (populația totală) cu CE (studiul RUBY)



Numerele expuse riscului (Numărul de evenimente)

Dostarlimab + Carboplatin-Paclitaxel	245	239	232	223	211	201	198	188	184	181	175	168	164	154	146	137	118	95	70	52	37	17	6	2	0
Placebo + Carboplatin-Paclitaxel	249	244	239	228	223	210	197	181	168	156	143	135	127	122	117	112	96	78	53	39	22	13	4	2	0

GARNET: pacienți adulți cu CE cu dMMR/MSI-H recurent sau avansat, care au progresat în timpul sau după tratamentul cu schema terapeutică care conține săruri de platină

Eficacitatea şi siguranţa dosalimab în monoterapie au fost investigate în cadrul studiului GARNET, un studiu deschis, cu mai multe cohorte paralele, necontrolat, multicentric. Studiul GARNET a inclus cohorte de expansiune a eşantionului la pacienţii cu tumori solide avansate sau recurente ale căror opţiuni terapeutice disponibile erau limitate. În cohorta A1 au fost înrolaţi pacienţi cu CE cu dMMR/ MSI-H a căror boală a progresat pe parcursul sau după încheierea unui tratament ce conţinea săruri de platină.

Pacienţilor li s-a administrat dostarlimab în doză de 500 mg la fiecare 3 săptămâni, timp de 4 cicluri, şi apoi în doză de 1000 mg la intervale de 6 săptămâni. Tratamentul a fost continuat până la apariţia toxicităţii inacceptabile sau până la progresia bolii, timp de până la doi ani.

Parametrii principali de evaluare a eficacităţii au fost rata de răspuns obiectiv (RRO) şi durata răspunsului (DR), evaluate printr-o analiză centrală independentă în regim orb efectuată de medici radiologi (BICR) în conformitate cu criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST) v1.1. Populaţia pentru analiza eficacităţii a fost definită prin pacienţii care prezentau boală măsurabilă conform BICR la momentul iniţial şi care au fost urmăriţi timp de minimum 24 săptămâni sau mai puţin de 24 săptămâni şi au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse sau progresie a bolii.

Un număr total de 143 pacienţi cu CE cu dMMR/MSI-H au fost evaluaţi în privinţa eficacităţii în studiul GARNET.
În rândul acestor 143 pacienţi, caracteristicile iniţiale au fost: vârsta mediană de 65 ani (52 % cu vârsta de 65 ani sau peste); 77 % de rasă caucaziană, 3,5 % asiatici, 2,8 % de rasă negroidă; şi SP conform ECOG de 0 (39 %) sau 1 (61 %). La momentul stabilirii diagnosticului, 21 % dintre pacienţii cu CE cu dMMR/MSI-H aveau boală în stadiul IV conform FIGO. La intrarea în studiu (cel mai

recent stadiu FIGO), 67 % dintre pacienţi prezentau cancer în stadiul IV FIGO. Numărul median de linii de terapii anterioare a fost una: 63% dintre pacienți au avut o linie anterioară, 37% au avut două sau mai multe linii anterioare. Patruzeci și nouă de pacienți (34 %) au primit tratament numai în cadru neoadjuvant sau adjuvant înainte de a participa la studiu.

Statusul tumoral dMMR/MSI-H a fost determinat prospectiv pe baza testării la nivel local. Pentru detectarea expresiei dMMR/MSI-H la nivelul probelor tumorale au fost utilizate teste diagnostice (IHC, PCR sau NGS) locale disponibile la centrele de studiu. În majoritatea centrelor s-a utilizat IHC, întrucât era testul cel mai frecvent disponibil.

Tabelul 6 include datele cu privire la eficacitate pentru 143 pacienţi. Durata mediană generală de tratament în săptămâni fost de 34 (interval de la 2 la 220). Douăzeci și patru la sută dintre pacienţii care au primit orice cantitate de dostarlimab au primit tratament > 102 săptămâni (2 ani).

Tabel 6: Rezultatele privind eficacitatea din studiul GARNET pentru pacienţii cu CE cu dMMR/MSI H

Criteriu de evaluare	**Rezultate (N=143)**[a]
Rata de răspuns obiectiv (RRO)	
RRO n (%) (IÎ 95 %)	65 (45,5) (37,1, 54,0)
Rata de răspuns complet, n (%)	23 (16,1)
Rata de răspuns parţial, n (%)	42 (29,4)
Durata răspunsului (DR)[b]	
Mediana în luni	Nu a fost atinsă[2]
Pacienți cu durată ≥ 12 luni, n (%)	52 (80,0)
Pacienți cu durată ≥ 24 luni, n (%)	29 (44,6)
Rata de control a bolii (RCB)[c]	
RCB n (%) (IÎ 95 %)	86 (60,1) (51,6, 68,2)

IÎ: Interval de încredere
[a] Date de eficacitate cu o urmărire mediană de 27,6 luni (data limită 01 noiembrie 2021)
[b] Pentru pacienții cu răspuns parțial sau complet.
[c] Include pacientul cu răspuns complet, răspuns parțial și boala stabilă timp de cel puțin 12 săptămâni.

Eficacitatea în funcţie de statusul PD-L1

Activitatea clinică a fost observată indiferent de scorul pozitiv combinat (SPC) PD-L1 la nivel tumoral, determinat prin examen IHC. Relaţia dintre statusul PD-L1 şi eficacitatea tratamentului a fost analizată post-hoc la pacienţii cu probe de ţesut tumoral disponibile (N = 81) din populaţia pentru analiza eficacităţii din Cohorta A1 în studiul GARNET, momentul limită pentru colectarea datelor fiind 1 martie 2020. În rândul celor 23 pacienţi cu SPC PD-L1 < 1 %, RRO a fost de 30,4 % (7/23, IÎ 95 % 13,2, 52,9) şi în rândul celor 58 pacienţi cu SPC PD-L1 ≥ 1 %, RRO a fost de 55,2 % (32/58, IÎ 95 % 41,5, 68,3).

Pacienţi vârstnici

Din cei 108 pacienți tratați cu dostarlimab din populația de eficacitate în studiul GARNET, 50,0% au avut vârsta peste 65 ani.

Au fost observate rezultate consecvente la populația vârstnică, unde RRO prin intermediul BICR (IÎ 95%) a fost de 42,6% (29,2 %; 56,8 %) la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

Copii și adolescenți

Agenţia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu dostarlimab la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul tuturor afecţiunilor incluse în categoria neoplasmelor maligne, cu excepţia neoplasmelor maligne ale ţesuturilor hematopoietic şi limfoid (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Farmacocinetica (FC) dostarlimab a fost evaluată ca monoterapie și atunci când a fost administrat în asociere cu carboplatină și paclitaxel.

Profilul dostarlimab în monoterapie sau în asociere cu carboplatină și paclitaxel, a fost caracterizat pe baza analizei FC populaţionale a datelor de la 869 pacienţi cu diverse tumori solide, inclusiv 546 pacienţi cu CE. Atunci când este administrat în doza terapeutică recomandată în monoterapie (500 mg pe cale intravenoasă la fiecare 3 săptămâni, până la 4 doze, apoi 1000 mg la fiecare 6 săptămâni), sau la doza terapeutică recomandată pentru asociere cu carboplatină și paclitaxel (500 mg administrat intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru 6 doze, urmat de 1000 mg la fiecare 6 săptămâni), dostarlimab prezintă o acumulare plasmatică de aproximativ 2 ori (C_{min}), consecventă cu timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$). Expunerea la dostarlimab în monoterapie și/sau în asociere cu carboplatină și paclitaxel a fost similară.

Absorbție

Dostarlimab se administrează pe cale intravenoasă şi, prin urmare, nu se aplică estimările privind absorbţia.

Distribuție

Volumul medie de distribuţie a dostarlimab la starea de echilibru este de aproximativ 5,8 l (CV% de 14,9 %).

Metabolizare

Dostarlimab este un mAb IgG4 de uz terapeutic şi se anticipează că acesta va fi catabolizat la peptide mici, aminoacizi şi carbohidraţi cu moleculă mică de către lizozom prin endocitoză în fază lichidă şi endocitoză mediată de receptori. Produşii de degradare sunt eliminaţi prin excreţie renală sau reintegraţi în rezerva de nutrienţi fără efecte biologice.

Eliminare

Clearance-ul mediu este de 0,007 l/oră (CV % de 30,2 %) la starea de echilibru. Timpul de înjumătăţire plasmatică $t_{1/2}$ la starea de echilibru este de 23,2 zile (CV % de 20,8 %).

Clearance-ul dostarlimab a fost estimat a fi cu 7,8% mai mic atunci când dostarlimab a fost administrat în asociere cu carboplatină și paclitaxel. Nu a existat un impact semnificativ asupra expunerii la dostarlimab.

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea (atât concentraţia plasmatică maximă [C_{max}] cât şi aria de sub curba concentraţiei plasmatice în timp [$ASC_{0\text{-}tau}$] şi [$ASC_{0\text{-}inf}$]) a fost aproximativ proporţională cu doza.

Relaţie farmacocinetică/farmacodinamică

Pe baza relaţiilor dintre expunere şi eficacitate şi siguranţă, nu au existat diferenţe semnificative din punct de vedere clinic în privinţa eficacităţii şi siguranţei atunci când s-a dublat expunerea la dostarlimab. Gradul de ocupare completă a receptorilor, măsurat prin testul funcţional de evaluare atât a legării de PD-1, cât şi a producţiei de interleukină 2 (IL-2), s-a menţinut pe întregul interval dintre administrările dozelor, la administrarea în dozele terapeutice recomandate.

Grupe speciale de pacienţi

O analiză FC populaţională a datelor pacienţilor relevă că nu există niciun efect important din punct de vedere clinic al vârstei (interval de vârstă: 24-86 ani), sexului sau etniei subiecţilor sau al tipului de tumoră asupra clearance-ului dostarlimab.

Insuficienţă renală

Insuficienţa renală a fost evaluată pe baza clearance-ului estimat al creatininei [CL_{CR} ml/min] (funcţie renală în parametrii normali: $CL_{CR} \geq 90$ ml/min, n = 305; insuficienţă renală uşoară: CL_{CR} = 60-89 ml/min, n = 397; insuficienţă moderată: CL_{CR} = 30-59 ml/min, n = 164; insuficienţă severă: CL_{CR} = 15-29 ml/min, n = 3 şi BRST: $CL_{CR} < 15$ ml/min, n = 1). Efectul insuficienţei renale asupra clearance-ului dostarlimab a fost evaluat prin analize farmacocinetice populaţionale la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară şi moderată, comparativ cu pacienţi care prezentau funcţie renală normală. Nu au fost identificate diferenţe importante clinic în privinţa clearance-ului dostarlimab între pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată şi pacienţii cu funcţie renală normală. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate.

Insuficienţa hepatică

Insuficienţa hepatică a fost evaluată conform criteriilor de definire a disfuncţiei hepatice ale Institutului Naţional Oncologic din SUA, pe baza valorilor bilirubinei totale şi valorilor AST (funcţie hepatică normală: bilirubina totală (BT) şi AST < = limita superioară a valorilor normale (LSVN), n = 772; insuficienţă hepatică uşoară: BT > LSVN până la de 1,5 x LSVN sau AST > LSVN, n = 92; şi insuficienţă moderată: BT > 1,5-3 x LSVN, orice valori AST, n = 5). Efectul insuficienţei hepatice asupra clearance-ului dostarlimab a fost evaluat prin analize farmacocinetice populaţionale la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară, comparativ cu pacienţi care prezentau funcţie hepatică normală. Nu au fost identificate diferenţe importante clinic în privinţa clearance-ului dostarlimab între pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară şi pacienţii cu funcţie hepatică normală. Sunt disponibile date limitate de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi niciun fel de date privind utilizarea la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor de toxicitate după doze repetate cu durata de până la 3 luni, efectuate la maimuţe cynomolgus. Nu au fost efectuate studii pentru evaluarea potenţialului carcinogen sau genotoxic ale dostarlimab. Nu s-au efectuat studii privind efectele dostarlimab asupra funcţiei de reproducere şi dezvoltării la animale. La modelele murine gestante, s-a demonstrat că blocarea semnalizării pe calea PD-L1 afectează toleranţa faţă de făt şi creşte incidenţa avortului fetal. Aceste rezultate indică un risc potenţial ca administrarea de dostarlimab în timpul sarcinii să aibă efecte nocive asupra fătului, inclusiv creşterea incidenţei avortului sau a naşterii de feţi morţi.

În cadrul studiilor de toxicitate după doze repetate cu durata de 1 lună şi 3 luni efectuate la maimuţe, nu au fost observate efecte notabile asupra organelor de reproducere masculine şi feminine; aceste rezultate ar putea să nu fie însă deloc reprezentative pentru riscul clinic potenţial din cauza imaturităţii

sistemului reproducător al animalelor utilizate în aceste studii. Prin urmare, efectele toxice asupra fertilităţii rămân necunoscute.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Citrat trisodic dihidrat (E331)
Acid citric monohidrat (E330)
Clorhidrat de L-arginină
Clorură de sodiu
Polisorbat 80 (E433)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

După diluare

În cazul în care nu este utilizată imediat, stabilitatea chimică şi fizică a soluţiei în timpul utilizării au fost demonstrate pentru un interval de 24 ore la temperaturi de 2 °C – 8 °C şi de 6 ore în condiţiile păstrării la temperatura camerei (până la 25 °C), de la momentul preparării/diluării până la încheierea administrării.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (la temperaturi cuprinse între 2 °C şi 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condiţiile de păstrare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă borosilicată de tip I, de 10 ml, cu dop gri din elastomer clorobutilic laminat cu fluoropolimer, sigilat cu un capac flip-off din aluminiu, care conţine dostarlimab 500 mg.

Fiecare cutie conţine un flacon.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Prepararea/diluarea

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru detectarea eventualelor particule şi modificări de culoare înainte de administrare. JEMPERLI este o soluţie uşor opalescentă, incoloră până la galbenă. Dacă sunt observate particule vizibile, soluţia trebuie aruncată.

JEMPERLI este compatibil cu o pungă i.v. din clorură de polivinil (PVC) cu sau fără ftalat de di(2-etilhexil) (DEHP), etilen acetat de vinil, polietilenă (PE), polipropilenă (PP) sau amestec de poliolefine (PP+PE), și o seringă fabricată din PP.

Pentru doza de 500 mg, extrageţi 10 ml de JEMPERLI din flacon şi transferaţi soluţia într-o pungă pentru perfuzie intravenoasă conţinând soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %). Concentraţia finală a soluţiei diluate trebuie să fie între 2 mg/ml şi 10 mg/ml. Volumul total al soluției perfuzabile nu trebuie să depășească 250 ml. Acest lucru poate necesita extragerea unui volum de diluant din punga destinată administrării intravenoase înainte de adăugarea unui volum de JEMPERLI în punga i.v.

- De exemplu, dacă se prepară o doză de 500 mg într-o pungă destinată administrării intravenoase de 250 ml cu diluant, pentru a obține o concentrație de 2 mg/ml este necesară extragerea a 10 ml diluant din punga destinată administrării intravenoase de 250 ml. Apoi, 10 ml JEMPERLI vor fi extrași din flacon și transferați în punga destinată administrării intravenoase.

Pentru doza de 1000 mg, extrageţi câte 10 ml de JEMPERLI din două flacoane (extrageţi 20 ml în total) şi transferaţi soluţia într-o pungă pentru perfuzie intravenoasă conţinând soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau soluţie injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %). Concentraţia finală a soluţiei diluate trebuie să fie între 4 mg/ml şi 10 mg/ml. Volumul total al soluției perfuzabile nu trebuie să depășească 250 ml. Acest lucru poate necesita extragerea unui volum de diluant din punga destinată administrării intravenoase înainte de adăugarea unui volum de JEMPERLI în punga i.v.

- De exemplu, dacă se prepară o doză de 1000 mg într-o pungă destinată administrării intravenoase de 250 ml cu diluant, pentru a obține o concentrație de 4 mg/ml este necesară extragerea a 20 ml diluant din punga destinată administrării intravenoase de 250 ml. Apoi, 10 ml JEMPERLI vor fi extrași din fiecare din cele două flacoane, totalizând 20 ml, și transferați în punga destinată administrării intravenoase.

Amestecaţi soluţia diluată prin rotirea uşoară a pungii. Nu agitaţi punga de perfuzie cu soluţia finală. Orice cantitate rămasă neutilizată în flacon trebuie eliminată.

Păstrare

A se păstra în ambalajul original până la momentul preparării, pentru a fi protejat de lumină. Doza preparată trebuie păstrată fie:

- La temperatura camerei de maximum 25 ºC timp de cel mult 6 ore de la momentul diluării la finalizarea perfuziei.
- Fie la frigider, la temperaturi între 2 şi 8 °C timp de cel mult 24 ore de la momentul diluării la finalizarea perfuziei. Dacă a fost păstrată la frigider, soluţia diluată trebuie lăsată să revină la temperatura camerei înainte de administrare.

Administrare

JEMPERLI trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă cu durata de 30 de minute, cu ajutorul unui injectomat, de către un profesionist din domeniul sănătăţii. Tubul trebuie să fie din PVC, silicon întărit cu platină sau PP; fitinguri din PVC sau policarbonat și ace din oțel inoxidabil. În timpul administrării JEMPERLI trebuie utilizat un filtru în linie din polietersulfonă (PES) de 0,20 sau 0,22 microni.

JEMPERLI nu trebuie administrat prin injectare intravenoasă rapidă sau în bolus.

Nu trebuie administrate simultan alte medicamente prin aceeaşi linie de perfuzie.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda
D24 YK11

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/21/1538/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 21 aprilie 2021
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 15 februarie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu

ANEXA II

A. FABRICANTUL SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului substanţei biologic active

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

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken, PA, 19428
USA

Numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana, 90
43056 San Polo di Torrile
Parma, Italia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respectiv.

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranţa pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Anterior lansării pe piaţă a JEMPERLI (dostarlimab) în fiecare Stat Membru, deţinătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină cu Autoritatea Naţională Competentă asupra conţinutului şi formatului programului educaţional.

Programul educaţional are ca scop creşterea nivelului de informare al pacienţilor cu privire la semnele şi simptomele potenţialelor reacţii adverse mediate imun asociate cu tratamentul cu dostarlimab.

DAPP se va asigura că în fiecare dintre Statele Membre în care este comercializat JEMPERLI, toţi profesioniştii din domeniul sănătăţii care vor prescrie JEMPERLI vor primi următorul pachet educaţional:

- Cardul pacientului.

Cardul pacientului va conţine următoarele mesaje esenţiale:

- Descrierea principalelor semne şi simptome ale reacţiilor adverse mediate imun
- Importanţa faptului de a anunţa imediat medicul curant/asistenta medicală în caz de apariţie sau agravare a simptomelor, precum şi faptul că este important ca pacienţii să nu încerce să se trateze singuri.
- Importanţa de a avea permanent la ei Cardul Pacientului şi de a-l prezenta la toate vizitele medicale efectuate la alţi profesinişti din domeniul sănătăţii decât medicul prescriptor (de exemplu, cadrele medicale de la unităţile de urgenţe).
- Include datele de contact ale medicului care le-a prescris JEMPERLI şi un mesaj de atenţionare în toate situaţiile, chiar şi în situaţiile de urgenţă, cu privire la faptul că pacientul urmează tratament cu JEMPERLI.

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

JEMPERLI 500 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă
dostarlimab

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE

Un flacon de 10 ml de concentrat steril conţine dostarlimab 500 mg.
Fiecare ml de concentrat steril conţine dostarlimab 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: citrat trisodic dihidrat; acid citric monohidrat; clorhidrat de L-arginină; clorură de sodiu; polisorbat 80; apă pentru preparate injectabile.
Pentru mai multe informaţii consultaţi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă
1 flacon de 10 ml (500 mg)

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.
Numai pentru o singură utilizare.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:
Pentru perioada de valabilitate a medicamentului reconstituit, consultaţi prospectul.

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda
D24 YK11

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/21/1538/001

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN

NN

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA/CĂILE DE ADMINISTRARE

JEMPERLI 500 mg concentrat steril
dostarlimab
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 ml (500 mg)

6. ALTE INFORMAŢII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

JEMPERLI 500 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă
dostarlimab

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informaţii referitoare la siguranţă. Puteţi să fiţi de ajutor raportând orice reacţii adverse pe care le puteţi avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacţiilor adverse.

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Medicul vă va furniza un Card al Pacientului. Trebuie să purtaţi la dumneavoastră acest Card pe durata tratamentului cu JEMPERLI.
- Dacă aveţi întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect

1. Ce este JEMPERLI şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte de a vi se administra JEMPERLI
3. Cum se administrează JEMPERLI
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează JEMPERLI
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este JEMPERLI şi pentru ce se utilizează

JEMPERLI conţine substanţa activă dostarlimab, care este un *anticorp monoclonal*, un tip de proteină concepută să recunoască şi să se ataşeze de o substanţă ţintă specifică din organismul dumneavoastră.

JEMPERLI acţionează prin stimularea sistemului imunitar să lupte împotriva cancerului.

JEMPERLI este utilizat la adulţi pentru tratarea unui anumit tip de cancer denumit *cancer endometrial* (cancer al membranei ce căptuşeşte uterul). Se administrează atunci când cancerul este diagnosticat pentru prima dată, răspândit, nemaiputând fi îndepărtat prin intervenţie chirurgicală, sau a evoluat în timpul tratamentului anterior sau după acesta.

JEMPERLI poate fi administrat în asociere cu alte medicamente împotriva cancerului. Este important să citiți și prospectele celorlalte medicamente împotriva cancerului pe care este posibil să le primiți. Dacă aveți întrebări despre aceste medicamente, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte de a vi se administra JEMPERLI

Nu trebuie să vi se administreze JEMPERLI:
- dacă sunteţi alergic la dostarlimab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenţionări şi precauţii
Înainte de a vi se administra JEMPERLI, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă aveţi:

- probleme ale sistemului imunitar;
- probleme pulmonare sau respiratorii;
- probleme cu ficatul sau rinichii;
- o erupţie gravă pe piele;
- orice alte probleme medicale.

Simptome pe care trebuie să le aveţi în vedere
JEMPERLI poate cauza reacţii adverse grave, care uneori pot pune viaţa în pericol sau cauza decesul. Aceste reacţii adverse pot apărea oricând pe parcursul tratamentului sau chiar şi după ce tratamentul s-a încheiat. Este posibil să prezentaţi mai multe reacţii adverse în acelaşi timp.

Trebuie să cunoaşteţi care sunt posibilele simptome pentru ca medicul să vă poată trata reacţiile adverse, dacă este necesar.

➔ **Citiţi informaţiile** din cadrul secţiunii 'Simptome ale unor reacţii adverse grave' de la pct. 4.
Adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveţi întrebări sau îngrijorări.

Copii şi adolescenţi
JEMPERLI nu trebuie utilizat la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani.

JEMPERLI împreună cu alte medicamente
Spuneţi medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luaţi, aţi luat recent sau este posibil să luaţi alte medicamente.

Unele medicamente pot interfera cu efectul JEMPERLI:
- Medicamente care vă slăbesc sistemul imunitar - spre exemplu, *corticosteroizii* cum este prednisonul.

→ **Spuneţi medicului dumneavoastră** dacă luaţi oricare dintre aceste medicamente.

Cu toate acestea, odată ce începeţi tratamentul cu JEMPERLI, medicul dumneavoastră vă poate administra corticosteroizi pentru ameliorarea eventualelor reacţii adverse pe care le aveţi.

Sarcina
- **Nu trebuie să vi se administreze JEMPERLI dacă sunteţi gravidă** decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă în mod expres acest lucru.
- Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.
- JEMPERLI poate avea efecte nocive asupra fătului sau poate cauza decesul fătului.
- Dacă sunteţi femeie şi puteţi rămâne gravidă, trebuie să utilizaţi metode eficace de **contracepţie** pe durata tratamentului cu JEMPERLI şi timp de încă cel puţin 4 luni după administrarea ultimei doze.

Alăptarea
- Dacă alăptaţi, **adresaţi-vă medicului** pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.
- **Nu trebuie să alăptaţi** pe durata tratamentului şi timp de încă 4 luni după administrarea ultimei doze de JEMPERLI.
- Nu se cunoaşte dacă substanţa activă din JEMPERLI se excretă în laptele matern.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

Este puţin probabil ca JEMPERLI să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule şi folosi utilaje. Cu toate acestea, dacă aveţi reacţii adverse care vă afectează capacitatea de a vă concentra şi de a reacţiona, trebuie să fiţi atent atunci când conduceţi sau folosiţi utilaje.

JEMPERLI conține polisorbat 80
Acest medicament conține 2 mg de polisorbat 80 în fiecare doză. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți alergii cunoscute.

JEMPERLI conţine sodiu
Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu". Cu toate acestea, înainte de a vi se administra JEMPERLI, acesta este amestecat cu o soluţie care poate conţine sodiu. Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă urmaţi o dietă cu conţinut scăzut de sodiu.

3. Cum se administrează JEMPERLI

JEMPERLI vi se va administra într-un spital sau într-o clinică sub supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul cancerului.

Când JEMPERLI este administrat singur, doza recomandată de JEMPERLI este de 500 mg administrate la fiecare 3 săptămâni, până la 4 doze, şi apoi de 1000 mg la intervale de 6 săptămâni, pentru toate dozele ulterioare.

Când JEMPERLI este administrat în asociere cu carboplatină și paclitaxel, doza recomandată de JEMPERLI este de 500 mg la fiecare 3 săptămâni pentru 6 doze, urmată de 1000 mg la fiecare 6 săptămâni, pentru toate dozele ulterioare.

Medicul dumneavoastră vă va administra JEMPERLI prin picurare într-o venă *(perfuzie intravenoasă)* pe parcursul a aproximativ 30 minute.

Medicul dumneavoastră va decide de câte şedinţe de tratament aveţi nevoie.

Dacă uitaţi de o programare pentru administrarea JEMPERLI

➔ **Contactaţi medicul dumneavoastră sau spitalul imediat** pentru a vă reprograma.

Este foarte important să nu omiteţi nicio doză din acest medicament.

Dacă întrerupeţi administrarea JEMPERLI
Întreruperea tratamentului poate stopa efectul medicamentului. Nu întrerupeţi tratamentul cu JEMPERLI decât dacă aţi discutat despre aceasta cu medicul dumneavoastră.

Cardul pacientului
Informaţiile importante din acest prospect se regăsesc în Cardul Pacientului pe care vi l-a furnizat medicul dumneavoastră. Este important să purtaţi acest Card al Pacientului la dumneavoastră şi să i-l arătaţi partenerului sau persoanelor care vă îngrijesc.

Dacă aveţi întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacţii adverse pot fi grave şi trebuie să ştiţi care sunt simptomele pe care trebuie să le aveţi în vedere.

Simptome ale unor reacţii adverse grave
JEMPERLI poate determina reacţii adverse grave. Dacă apar simptome, **trebuie să informaţi medicul sau asistenta medicală în cel mai scurt timp posibil.** Medicul dumneavoastră vă poate da alte medicamente pentru prevenirea unor complicaţii mai grave şi ameliorarea simptomelor. Medicul dumneavoastră poate decide să nu mai luaţi o doză de JEMPERLI sau chiar să opriţi tratamentul.

Afecțiuni	**Posibile simptome**
Inflamaţie la nivelul plămânilor *(pneumonită)*	• dificultăți de respiraţie • durere în piept • tuse nou apărută sau agravată
Inflamaţie la nivelul intestinelor (*colită, enterită, vasculită gastro-intestinală*)	• diaree sau scaune mai frecvente decât de obicei • scaun negru, lucios, cu aspect de smoală; scaun cu sânge sau mucus • durere severă de stomac sau sensibilitate la nivelul stomacului • senzaţie de rău *(greaţă)*, stare de rău *(vărsături)*
Inflamație la nivelul tubului digestiv și al stomacului *(esofagită, gastrită)*	• probleme la înghițire • scăderea apetitului • arsuri în piept (arsuri la stomac) • dureri în piept sau la nivelul superior al stomacului • senzație de rău (*greață*), stare de rău (*vărsături*)
Inflamație la nivelul ficatului (*hepatită*)	• senzaţie de rău *(greaţă)*, stare de rău *(vărsături)* • pierderea poftei de mâncare • durere în partea dreaptă a abdomenului (stomacului) • îngălbenirea pielii sau a albului ochilor • urină închisă la culoare • sângerări sau formarea de vânătăi mai uşor decât în mod normal
Inflamație la nivelul glandelor hormonale *(în special glandele tiroidă, hiopofiză, suprarenală, pancreasul)*	• bătăi rapide ale inimii • pierdere sau creştere în greutate • transpiraţie abundentă • căderea părului • senzaţie de frig • constipaţie • durere abdominală • îngroşarea vocii • dureri musculare • ameţeală sau leşin • durere de cap persistentă sau neobişnuită
Diabet zaharat de tip 1, inclusiv cetoacidoza diabetică (acid în sânge produs din cauza diabetului zaharat)	• senzație de foame sau sete mai mare decât de obicei • nevoia de a urina mai des, inclusiv noaptea • pierdere în greutate • senzație de rău (*greață*), stare de rău (*vărsături*), • dureri de stomac • senzație de oboseală • somnolență neobișnuită

Afecțiuni	Posibile simptome
	• dificultate în a gândi limpede • respirație care miroase dulce sau fructat • respirație profundă sau rapidă
Inflamație la nivelul rinichilor *(nefrită)*	• modificarea cantităţii de urină eliminate sau a culorii acesteia • umflarea gleznelor • pierderea poftei de mâncare • sânge în urină
Inflamație la nivelul pielii	• erupţie trecătoare pe piele, mâncărimi, piele uscată, exfoliere sau ulceraţii pe piele • ulceraţii în gură, nas, gât sau zona genitală
Inflamație la nivelul mușchiului inimii (*miocardită*)	• probleme de respirație • amețeli sau leșin • febră • durere în piept și senzație de apăsare în piept • simptome asemănătoare gripei
Inflamație la nivelul creierului și al sistemului nervos (*sindrom miastenic/miastenia gravis, sindromul Guillain-Barré, encefalită*)	• rigiditate a gâtului • durere de cap • febră, frisoane • vărsături • sensibilitatea ochilor la lumină • slăbiciune a mușchilor oculari, pleoapele căzute • ochi uscați și vedere încețoșată • dificultate la înghițire, gură uscată • tulburări de vorbire • confuzie și somnolență • ameţeală • amorțeală, senzații de înțepături sau de ace în mâini și picioare • durere • dureri musculare • dificultate la mers sau la ridicarea obiectelor • bătăi/ritm anormale/anormal ale/a inimii sau tensiune arterială anormală
Inflamație la nivelul măduvei spinării (*mielită*)	• durere • amorţeală • furnicături sau slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor • probleme ale vezicii urinare sau ale intestinului, inclusiv nevoia de a urina mai frecvent, incontinență urinară, dificultăți la urinare și constipație
Inflamație la nivelul ochilor	• tulburări de vedere
Inflamație la nivelul altor organe	• durere severă sau persistentă la nivelul muşchilor sau articulaţiilor • slăbiciune musculară severă • mâini sau picioare umflate sau reci • senzaţie de oboseală

Reacții legate de perfuzie
Unele persoane pot avea reacţii asemănătoare alergiilor atunci când li se administrează o perfuzie. Acestea apar de obicei în câteva minute sau ore, dar şi în interval de până la 24 ore după tratament.

Simptomele includ:
- dificultăți de respirație sau respirație șuierătoare;
- mâncărimi sau erupţii pe piele;
- înroşirea pielii;
- amețeli;
- frisoane sau tremurături;
- febră;
- scăderea tensiunii arteriale (senzaţie de leşin).

Respingerea organului solid transplantat şi alte complicaţii, inclusiv boala grefă-contra-gazdă (BGcG), la persoane carora li s-a efectuat un transplant de măduvă osoasă (celule stem) în care s-au utilizat celule stem de la un donator (transplant alogen). Aceste complicaţii pot fi grave şi pot cauza decesul. Aceste complicaţii pot apărea dacă vi s-a efectuat un transplant fie înainte, fie după ce aţi fost tratat cu JEMPERLI. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru apariţia acestor complicaţii.

➔ **Solicitaţi imediat asistenţă medicală** dacă credeţi că aveţi o astfel de reacţie.

Reacţiile adverse următoare au fost raportate la utilizarea JEMPERLI în monoterapie.

Reacţii adverse foarte frecvente - (pot afecta **mai mult de 1 din 10** persoane):
- scăderea numărului de celule sanguine roşii (*anemie*);
- scăderea activităţii glandei tiroide;
- diaree; senzaţie de rău *(greaţă)*; stare de rău *(vărsături);*
- roşeaţă sau erupţie pe piele; apariţia de vezicule pe piele sau mucoase; mâncărimi ale pielii;
- dureri la nivelul articulațiilor
- temperatură mare; febră;
- niveluri crescute ale enzimelor hepatice în sânge.

➔ **Consultaţi tabelul** de mai sus pentru a afla care sunt simptomele unor posibile reacţii adverse grave.

Reacţii adverse frecvente - (pot afecta **până la 1 din 10** persoane):
- glandă tiroidă hiperactivă;
- scăderea secreţiei de hormoni ai glandei suprarenale (*insuficienţă suprarenală*);
- inflamaţie a plămânilor;
- inflamaţie a mucoasei intestinului (*colonului*);
- inflamaţie a pancreasului;
- inflamaţie a stomacului
- inflamaţie a ficatului
- dureri musculare ;
- frisoane;
- reacţie la administrarea în perfuzie;
- reacţie de hipersensibilitate la administrarea în perfuzie.

➔ **Consultaţi tabelul** de mai sus pentru a afla care sunt simptomele unor posibile reacţii adverse grave.

Reacţii adverse mai puţin frecvente - (pot afecta **până la 1 din 100** persoane):
- inflamație a creierului;
- distrugerea globulelor roșii (*anemie hemolitică autoimună*);
- inflamaţie a glandei hipofize, situate la baza creierului;
- inflamaţia glandei tiroide;

- diabet zaharat de tip 1 sau complicaţii ale diabetului (*cetoacidoza diabetică*);
- inflamație a tubului digestiv;
- o afecțiune în care mușchii devin slabi și există o oboseală rapidă a mușchilor (*miastenia gravis*);
- inflamație a articulațiilor;
- inflamație a mușchilor;
- inflamaţie a ochiului - irisul (partea colorată a ochiului) şi corpul ciliar (zona din jurul irisului)
- inflamaţie a rinichilor

➔ **Consultaţi tabelul** de mai sus pentru a afla care sunt simptomele unor posibile reacţii adverse grave.

Alte efecte secundare care au fost raportate (frecvență necunoscută):
- Boala celiacă (caracterizată prin simptome precum dureri de stomac, diaree și balonare după consumul de alimente care conțin gluten);
- Lipsa sau reducerea enzimelor digestive produse de pancreas (insuficiență pancreatică exocrină).

Următoarele reacții adverse au fost raportate cu JEMPERLI atunci când este administrat în asociere cu carboplatină și paclitaxel.

Reacții adverse foarte frecvente - (pot afecta **mai mult de 1 din 10** persoane):
- glandă tiroidă subactivă;
- erupţii trecătoare pe piele;
- uscăciunea pielii;
- temperatură mare; febră;
- valori crescute ale enzimelor ficatului în sânge.

➔ **Consultaţi tabelul** de mai sus pentru a afla care sunt simptomele unor posibile reacţii adverse grave.

Reacții adverse frecvente - (pot afecta **până la 1 din 10** persoane):
- glandă tiroidă hiperactivă;
- inflamaţie a plămânilor ;
- inflamare a mucoasei intestinului (*colonului*);
- inflamație a pancreasului.

➔ **Consultaţi tabelul** de mai sus pentru a afla care sunt simptomele unor posibile reacţii adverse grave.

Reacții adverse mai puțin frecvente - (pot afecta **până la 1 din 100** persoane):
- inflamaţie a glandei tiroidel
- scăderea secreției de hormoni ai glandei suprarenale (insuficienţă suprarenală);
- diabet zaharat de tip 1;
- o afecțiune în care mușchii devin slabi și există o oboseală rapidă a mușchilor (*sindrom miastenic*);
- inflamație a nervilor care poate provoca durere, amorțeală, slăbiciune musculară și dificultate la mers (*sindromul Guillain-Barré*);
- inflamație a mușchiului inimii;
- inflamație a stomacului;
- inflamație a vaselor de sânge la nivelul tubului digestiv, stomac sau intestin;
- inflamație a ochiului;
- inflamație a articulațiilor;
- inflamație a muşchilor;
- inflamație a întregului corp.

➔ **Consultaţi tabelul** de mai sus pentru a afla care sunt simptomele unor posibile reacţii adverse grave.

Alte efecte secundare care au fost raportate (frecvență necunoscută):

- Boala celiacă (caracterizată prin simptome precum dureri de stomac, diaree și balonare după consumul de alimente care conțin gluten);
- Lipsa sau reducerea enzimelor digestive produse de pancreas (insuficiență pancreatică exocrină).

➔ **Contactaţi medicul sau asistenta medicală în cel mai scurt timp posibil** dacă aveţi oricare dintre aceste simptome.

Raportarea reacţiilor adverse
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează JEMPERLI

JEMPERLI vi se administrează într-un spital sau într-o clinică şi cadrele medicale vor avea responsabilitatea păstrării acestuia.

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi eticheta flaconului după EXP. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Dacă nu este utilizată imediat, soluţia perfuzabilă preparată poate fi păstrată timp de până la 24 ore la temperaturi cuprinse între 2 °C şi 8 °C sau timp de 6 ore la temperatura camerei (până la 25 °C) din momentul preparării/diluării până la încheierea administrării.

A nu se utiliza acest medicament dacă conţine particule vizibile.

A nu se păstra cantitatea de medicament nefolosită pentru a o reutiliza. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine JEMPERLI

Substanţa activă este dostarlimab.

Un flacon de 10 ml de concentrat pentru soluţie perfuzabilă (concentrat steril) conţine dostarlimab 500 mg.

Fiecare ml de concentrat pentru soluţie perfuzabilă conţine dostarlimab 50 mg.

Celelalte componente sunt: citrat trisodic dihidrat (E331); acid citric monohidrat (E330); clorhidrat de L-arginină; clorură de sodiu; polisorbat 80 (E433); apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2).

Cum arată JEMPERLI şi conţinutul ambalajului

JEMPERLI este o soluţie limpede până la uşor opalescentă, incoloră până la galbenă, practic fără particule vizibile.

Este disponibilă în cutii care conţin un flacon din sticlă.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda
D24 YK11

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

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana, 90
43056 San Polo di Torrile
Parma, Italia

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

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

Lietuva
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България
GlaxoSmithKline Trading Services 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 Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

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

Malta
GlaxoSmithKline Trading Services 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

Norge

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

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

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

Hrvatska
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +385 800787089

Irlanda
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 Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Trading Services 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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informaţii
Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Prepararea/diluarea, păstrarea şi administrarea soluţiei perfuzabile:

- Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru detectarea eventualelor particule şi modificări de culoare înainte de administrare. JEMPERLI este o soluţie uşor opalescentă, incoloră până la galbenă. Dacă sunt observate particule vizibile, soluţia trebuie aruncată.
- JEMPERLI este compatibil cu o pungă i.v. din clorură de polivinil (PVC) cu sau fără ftalat de di(2-etilhexil) (DEHP), etilen acetat de vinil, polietilenă (PE), polipropilenă (PP) sau amestec de poliolefine (PP+PE), și o seringă fabricată din PP.
- Pentru doza de 500 mg, extrageţi 10 ml de JEMPERLI din flacon şi transferaţi soluţia într-o pungă pentru perfuzie intravenoasă conţinând soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau soluţie injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %). Concentraţia finală a soluţiei diluate trebuie să fie între 2 mg/ml şi 10 mg/ml. Volumul total al soluției perfuzabile nu trebuie să depășească 250 ml. Acest lucru poate necesita extragerea unui volum de diluant din punga destinată administrării intravenoase înainte de adăugarea unui volum de JEMPERLI în punga i.v. -
  De exemplu, dacă se prepară o doză de 500 mg într-o pungă destinată administrării intravenoase de 250 ml cu diluant, pentru a obține o concentrație de 2 mg/ml este necesară extragerea a 10 ml diluant din punga destinată administrării intravenoase de 250 ml. Apoi, 10 ml JEMPERLI vor fi extrași din flacon și transferați în punga destinată administrării intravenoase.
- Pentru doza de 1000 mg, extrageţi câte 10 ml de JEMPERLI din două flacoane (extrageţi 20 ml în total) și transferaţi soluţia într-o pungă pentru perfuzie intravenoasă conţinând soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluţie injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %). Concentraţia finală a soluţiei diluate trebuie să fie între 4 mg/ml şi 10 mg/ml. Volumul total al soluției perfuzabile nu trebuie să depășească 250 ml. Acest lucru poate necesita extragerea unui volum de diluant din punga destinată administrării intravenoase înainte de adăugarea unui volum de JEMPERLI în punga i.v
  - De exemplu, dacă se prepară o doză de 1000 mg într-o pungă destinată administrării intravenoase de 250 ml cu diluant, pentru a obține o concentrație de 4 mg/ml este necesară extragerea a 20 ml diluant din punga destinată administrării intravenoase de 250 ml. Apoi, 10 ml JEMPERLI vor fi extrași din fiecare din cele două flacoane, totalizând 20 ml, și transferați în punga destinată administrării intravenoase.
- Amestecaţi soluţia diluată prin rotirea uşoară a pungii. Nu agitaţi punga de perfuzie cu soluţia finală. Orice cantitate rămasă neutilizată din flacon trebuie aruncată.
- Păstraţi în ambalajul original până la momentul preparării, pentru a fi protejat de lumină. Doza preparată trebuie păstrată fie:
  - La temperatura camerei de maximum 25 ºC, timp de cel mult 6 ore de la momentul diluării la finalizarea perfuziei.
  - Fie la frigider, la temperaturi între 2 şi 8 °C, timp de cel mult 24 ore de la momentul diluării la finalizarea perfuziei. Dacă a fost păstrată la frigider, soluţia diluată trebuie lăsată să revină la temperatura camerei înainte de administrare.
- JEMPERLI trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă cu durata de 30 de minute, cu ajutorul unui injectomat, de către un profesionist din domeniul sănătăţii.
- Tubul trebuie să fie din PVC, silicon întărit cu platină sau PP; fitinguri din PVC sau policarbonat și ace din oțel inoxidabil.
- În timpul administrării JEMPERLI trebuie utilizat un filtru în linie din polietersulfonă (PES) de 0,20 sau 0,22 microni.
- JEMPERLI nu trebuie administrat prin injectare intravenoasă rapidă sau în bolus.
- Nu trebuie administrate simultan alte medicamente prin aceeaşi linie de perfuzie.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.