

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

JEMPERLI 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon de 10 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține dostarlimab 500 mg.

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține dostarlimab 50 mg.

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galbenă, practic fără particule vizibile.

Concentratul pentru soluția perfuzabilă are un pH de aproximativ 6,0 și 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 cancerului endometrial (CE) cu reparație deficitară a erorilor de împerechere (dMMR)/grad înalt de instabilitate a microsateleților (MSI-H), primar avansat sau recurent, la pacienții adulți și care sunt candidați pentru terapie sistemică.

JEMPERLI este indicat în monoterapie pentru tratamentul CE cu dMMR/MSI-H, recurent sau în stadiu avansat, care a progresat pe parcursul tratamentului sau după tratamentul anterior cu un regim ce conținea săruri de platină, la pacienții adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență 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 informații asupra testelor utilizate în aceste studii).

*IHC=imunohistochimie; PCR=reacția de polimerizare în lanț (*polymerase chain reaction*); NGS=secvențiere de nouă generație (*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 apariția toxicității inacceptabile (1 Ciclu = 6 săptămâni)			
Ciclu	Ciclu 1	Ciclu 2	Ciclu 3	Ciclu 4	Ciclu 5	Ciclu 6	Ciclu 7	Ciclu 8	Ciclu 9	Se continuă administrarea o dată la 6 săptămâni
Săptămâna	1	4	7	10	13	16	19	25	31	

3 săptămâni între ciclul 6 și 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 apariția toxicității 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, și 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 apariția toxicității inacceptabile (1 ciclu = 6 săptămâni)			
Ciclu	Ciclu 1	Ciclu 2	Ciclu 3	Ciclu 4	Ciclu 5	Ciclu 6	Ciclu 7	Se continuă administrarea o dată la 6 săptămâni
Săptămâna	1	4	7	10	13	19	25	

3 săptămâni între ciclul 4 și ciclul 5

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

Modificări ale dozei

Nu este recomandată reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau întreruperea administrării dozelor, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală. Recomandările privind modificarea dozelor pentru gestionarea reacțiilor adverse sunt furnizate în Tabelul 3.

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

Tabelul 3. Recomandări privind modificările dozei de JEMPERLI		
Reacții adverse mediate imun	Grad de severitate^a	Modificarea dozei
Colită	2 sau 3	Se va întrerupe administrarea dozelor. Se va relua administrarea după remiterea toxicității la gradul 0 sau 1.
	4	Se va întrerupe permanent tratamentul.
Hepatitisă	Gradul 2 cu valori ale AST ^b sau ALT ^c > 3 și de până la 5 × LSVN ^d sau valori ale bilirubinei totale > 1,5 și de până la 3 × LSVN	Se va întrerupe administrarea dozelor. Se va reîncepe administrarea după remiterea toxicității 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 excepția de mai jos) ^e .
Diabet zaharat de tip 1 (DZ1)	3 sau 4 (hiperglicemie)	Se va întrerupe administrarea dozelor. Se va reîncepe administrarea la pacienții cu simptome gestionate adecvat, care sunt stabili clinic și metabolic.
Hipofizită sau insuficiență suprarenală.	2, 3 sau 4	Se va întrerupe administrarea dozelor. Se va reîncepe administrarea după remiterea toxicității la gradul 0 sau 1. Se va întrerupe permanent tratamentul în caz de recurență sau agravare sub terapia hormonală corespunzătoare.
Hipotiroidism sau hipertiroidism	3 sau 4	Se va întrerupe administrarea dozelor. Se va reîncepe administrarea după remiterea toxicității la gradul 0 sau 1.

Tabelul 3. Recomandări privind modificările dozei de JEMPERLI

Reacții adverse mediate imun	Grad de severitate^a	Modificarea dozei
Pneumonită	2	Se va întrerupe administrarea dozelor. Se va relua administrarea după remiterea toxicității 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 toxicității la gradul 0 sau 1.
	3 sau 4	Se va întrerupe permanent tratamentul.
Afecțiuni dermatologice exfoliative (de exemplu, SSJ, NET, DRESS)	Suspectată	Se va întrerupe administrarea dozelor pentru orice grad. Se va relua administrarea dacă nu este confirmată sau după remiterea toxicității 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 reacții 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 toxicității la gradul 0 sau 1.
	4	Se va întrerupe permanent tratamentul.
Repariția reacțiilor adverse mediate imun după rezoluția la gradul ≤ 1 (cu excepția pneumonitei, vezi mai sus).	3sau 4	Se va întrerupe permanent tratamentul.
Alte reacții adverse	Grad de severitate^a	Modificarea dozei

Tabelul 3. Recomandări privind modificările dozei de JEMPERLI

Reacții adverse mediate imun	Grad de severitate ^a	Modificarea dozei
Reacții legate de perfuzie	2	Se va întrerupe administrarea dozelor. Dacă reacțiile se remit în interval de 1 oră de la întreruperea tratamentului, acesta poate fi reluat la 50% din viteza inițială de perfuzare sau tratamentul poate fi reluat când simptomele se remit prin administrarea premedicației. În caz de revenire la gradul 2 în contextul administrării premedicației adecvate, se întrerupe permanent tratamentul.
	3sau 4	Se va întrerupe permanent tratamentul.

^a Toxicitățile au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național 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 pacienților cu metastaze hepatice care, în momentul începerii tratamentului, prezintă creșteri de gradul 2 ale valorilor AST sau ALT, tratamentul trebuie întrerupt dacă nivelul AST sau ALT crește cu $\geq 50\%$ față de valorile inițiale și persistă minimum 1 săptămână.

Cardul pacientului

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu există recomandări privind ajustarea dozelor pentru pacienții 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).

Insuficiență renală

Nu există recomandări privind ajustarea dozelor pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sau de la pacienții 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 pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Sunt disponibile date limitate de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și niciun fel de date privind utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea JEMPERLI la copii și adolescenți 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 injecție intravenoasă rapidă sau în bolus.

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

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

Reacții adverse mediate imun

La pacienții tratați cu anticorpi care blochează calea proteinei 1/ligandului 1 al proteinei 1 cu rol în controlul morții celulare programate (PD-1/PD-L1), inclusiv dostarlimab, pot apărea reacții adverse mediate imun, care pot fi severe sau letale. Deși reacțiile adverse mediate imun apar de obicei pe parcursul tratamentului cu anticorpi anti-PD-1/PD-L1, simptomele pot surveni și după întreruperea tratamentului. Reacțiile adverse mediate imun pot apărea la nivelul oricărui organ sau țesut și pot afecta simultan mai multe sisteme din organism. Reacțiile adverse mediate imun enumerate la acest punct nu includ toate posibilele reacții adverse mediate imun severe și letale.

Identificarea și gestionarea promptă a reacțiilor adverse mediate imun sunt esențiale pentru asigurarea utilizării în condiții de siguranță a anticorpilor anti-PD-1/PD-L1. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea simptomelor și semnelor reacțiilor adverse mediate imun. Parametrii clinici și hematologici de laborator, inclusiv cei ai funcției hepatice, renale și tiroidiene, trebuie evaluați la începutul tratamentului și apoi periodic pe parcursul acestuia. În cazul de suspiciune a reacțiilor adverse mediate imun, trebuie asigurată o evaluare adecvată care să includă un consult de specialitate.

Pe baza severității reacției adverse, tratamentul cu dostarlimab trebuie întrerupt sau sistat definitiv și trebuie administrați corticosteroizi (prednison în doză de 1 sau 2 mg/kg și zi sau doze echivalente) sau un alt tratament adecvat (vezi mai jos și pct. 4.2). În momentul ameliorării la gradul ≤ 1 , se va începe și continua reducerea treptată a dozelor de corticosteroid, în decurs de cel puțin 1 lună. Pe baza datelor limitate din studiile clinice, provenite de la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate prin corticoterapie, se poate lua în considerare administrarea și a altor medicamente imunosupresoare sistemice. Terapia de substituție hormonală pentru endocrinopatii trebuie instituită în funcție de situația clinică.

Tratamentul cu dostarlimab trebuie întrerupt definitiv în caz de reapariție a oricărei reacții adverse mediate imun de gradul 3 sau pentru orice toxicitate a reacțiilor adverse mediate imun de gradul 4, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin terapie de substituție cu hormoni și al altor situații specificate în Tabelul 3.

Pneumonită mediată imun

La pacienții tratați cu dostarlimab au fost raportate cazuri de pneumonită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită. Cazurile suspectate de

pneumonită trebuie confirmate prin radiografii, cu excluderea etiologiilor alternative. Pacienții trebuie gestionați prin modificarea dozelor de dostarlimab și corticoterapie (vezi pct. 4.2).

Colită mediată imun

Dostarlimab poate cauza colită mediată imun (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită și gestionați prin modificări ale tratamentului cu dostarlimab, administrarea de antidiareice și corticosteroizi (vezi pct. 4.2).

Hepatită mediată imun

Dostarlimab poate cauza hepatită mediată imun (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați periodic pentru eventuale modificări ale funcției hepatice după cum este indicat pe baza evaluării clinice și gestionați prin modificări ale tratamentului cu dostarlimab și corticoterapie (vezi pct. 4.2).

Endocrinopatii mediate imun

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

Hipotiroidism sau hipertiroidism

La pacienții tratați cu dostarlimab a fost raportată apariția hipotiroidismului și hipertiroidismului mediate imun (inclusiv tiroidită), hipotiroidismul putând apărea după hipertiroidism. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea valorilor anormale la testele de evaluare a funcției tiroidiene, înainte de și periodic pe parcursul tratamentului și după cum este indicat pe baza evaluării clinice. Cazurile de hipotiroidism și hipertiroidism mediate imun (inclusiv tiroidită) trebuie gestionate conform recomandărilor de la pct. 4.2.

Insuficiență suprarenală

La pacienții tratați cu dostarlimab au fost înregistrate cazuri de insuficiență suprarenală mediată imun. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de insuficiență suprarenală. Pacienții cu insuficiență suprarenală simptomatică trebuie gestionați conform recomandărilor de la pct. 4.2.

Nefrită mediată imun

Dostarlimab poate cauza nefrită mediată imun (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției renale și gestionați prin modificări ale tratamentului cu dostarlimab și corticoterapie (vezi pct. 4.2).

Erupție cutanată tranzitorie mediată imun

La pacienții tratați cu dostarlimab a fost raportată apariția erupției cutanate tranzitorii mediate imun, inclusiv cazuri de pemfigoid (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de erupție cutanată tranzitorie. Afecțiuni dermatologice exfoliative trebuie gestionate conform recomandărilor de la pct. 4.2. La pacienții tratați cu inhibitori PD-1 au fost raportate cazuri de sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică.

Se recomandă prudență în cazul utilizării dostarlimab la un pacient care a prezentat anterior o reacție adversă cutanată severă sau cu risc vital sub tratamentul anterior cu alți agenți antineoplazici imunostimulanți.

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 reacții adverse mediate imun

Având în vedere mecanismul de acțiune al dostarlimab, pot apărea și alte reacții adverse mediate imun, inclusiv evenimente potențial grave [de exemplu, miozită, miocardită, encefalită, neuropatie demielinizantă (inclusiv sindrom Guillain-Barré), sarcoidoză]. Reacțiile adverse mediate imun semnificative din punct de vedere clinic, raportate la mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu dostarlimab în monoterapie în cadrul studiilor clinice, includ encefalită, anemia hemolitică autoimună, pancreatita, iridociclita și uveita. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor reacțiilor adverse mediate imun și gestionați conform recomandărilor de la pct. 4.2. Au fost raportate cazuri de rejet al organului solid transplantat după punerea pe piață a medicamentului, la pacienții tratați cu inhibitori PD-1. Tratamentul cu dostarlimab poate crește riscul de rejet al organului solid transplantat. La acești pacienți trebuie luat în considerare beneficiul tratamentului cu dostarlimab comparativ cu riscul posibilului rejet de organ.

La pacienții cărora li se efectuează transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH) pot apărea complicații letale și alte complicații grave înainte sau după tratamentul cu un anticorp ce blochează PD-1/PD-L1. Complicațiile corelate cu transplantul includ boala grefă-contra-gazdă (BGcG), BGcG acută, BGcG cronică, boală hepatică veno-ocluzivă după tratamentul de condiționare cu intensitate redusă și sindrom febril necesitând corticoterapie (fără o etiologie infecțioasă identificabilă). Aceste complicații pot apărea în pofida terapiei de intervenție între blocada PD-1/PD-L1 și TCSH alogen. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a interveni prompt în caz de apariție a complicațiilor 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.

Reacții legate de perfuzie

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

Pacienți excluși din studiile clinice

Din studiul GARNET au fost excluși pacienții cu următorul status clinic: scor de performanță (SP) inițial ≥ 2 conform Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); metastaze la nivelul sistemului nervos central sau meningită carcinomatoasă necontrolate prin tratament; alte malignități în ultimii 2 ani; imunodeficiență sau administrarea de tratament imunosupresor în ultimele 7 zile; infecție activă cu HIV, virusul hepatitic B sau C; boală autoimună activă care a necesitat tratament sistemic în ultimii 2 ani, cu excepția terapiei de substituție hormonală; boală pulmonară interstițială în antecedente; sau efectuarea unui vaccin viu în ultimele 14 zile.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția

Există un risc asociat cu administrarea dostarlimab la femeile aflate la vârsta fertilă. Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode de contracepție eficace pe parcursul tratamentului cu dostarlimab și 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 acțiune, dostarlimab poate avea efecte farmacologice nocive asupra fătului atunci când este administrat în timpul sarcinii.

Nu au fost efectuate studii privind efectele dostarlimab asupra funcției de reproducere și dezvoltării la animal; cu toate acestea, inhibiția 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 și 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 și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dostarlimab/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

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

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

Fertilitatea

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

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

JEMPERLI nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

Dostarlimab în monoterapie

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

La pacienții cu tumori solide recurente sau în stadiu avansat (N = 605), cele mai frecvente reacții adverse (> 10 %) au fost anemia (28,6 %), diareea (26,0%), greața (25,8 %), vărsăturile (19,0 %), artralgia (17,0 %), pruritul (14,2 %), erupția cutanată tranzitorie (13,2 %), pirexia (12,4 %), creșterea valorilor aspartat aminotransferazei (11,2%) și hipotiroidismul (11,2 %). Tratamentul cu JEMPERLI a fost întrerupt definitiv din cauza reacțiilor adverse la 38 (6,3 %) dintre pacienți; majoritatea reacțiilor au constat în evenimente adverse mediate imun. Reacțiile adverse au fost grave la 11,2 % dintre pacienți; cele mai grave reacții adverse au fost reacțiile 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 (22,8 %), erupție cutanată maculo-papulară (14,1 %), hipotiroidie (14,1 %), valori crescute ale alaninaminotransferazei (12,9 %), valori crescute ale aspartataminotransferazei (12,0 %), febră (12,0 %) și xerodermie (10,4 %). JEMPERLI a fost întrerupt definitiv din cauza reacțiilor adverse la 12 pacienți (5,0 %); majoritatea au fost evenimente legate de imunitate. Reacțiile adverse au fost grave la 5,8 % dintre pacienți; cele mai grave reacții adverse au fost reacțiile adverse legate de activitatea sistemului imunitar (vezi pct. 4.4).

În studiul RUBY, profilul de siguranță pentru pacienții cu CE cu dMMR/MSI-H (N=52) nu a fost diferit de cel al populației totale (N=241) prezentat în Tabelul 4.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile 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 pacienți 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 carboplatină și paclitaxel pentru o durată medie a tratamentului de 43 săptămâni (interval: 3 până la 151 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.

Reacții 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 reacții nu au fost raportate în studiile clinice cu dostarlimab în asociere cu carboplatină și paclitaxel. Aceste reacții sunt prezentate pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 4: Reacții adverse la pacienții tratați cu dostarlimab

	Dostarlimab în monoterapie	Dostarlimab în asociere cu carboplatină și paclitaxel
Tulburări hematologice și limfatice		
Foarte frecvente	Anemie ^a	
Tulburări endocrine		
Foarte frecvente	Hipotiroidie* ^b	Hipotiroidie ^c
Frecvente	Hipertiroidie*, insuficiență suprarenală*	Hipertiroidie, insuficiență suprarenală
Mai puțin frecvente	Tiroidită* ^c , hipofizită ^d	Tiroidită
Tulburări metabolice și de nutriție		
Mai puțin frecvente	Diabet zaharat de tip 1, cetoacidoză diabetică	Diabet zaharat de tip 1
Tulburări ale sistemului nervos		
Mai puțin frecvente	Encefalită, miastenia gravis	Sindrom miastenic ^f
Tulburări oculare		
Mai puțin frecvente	Uveită ^g	Uveită
Tulburări cardiace		
Mai puțin frecvente		Miocardită ^h
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
Frecvente	Pneumonită* ⁱ	Pneumonită
Tulburări gastro-intestinale		
Foarte frecvente	Diaree, greață, vărsături	
Frecvente	Colită* ^j , pancreatită ^k , gastrită	Colită ^l
Mai puțin frecvente	Esofagită	Pancreatită, gastrita mediată imun ^f , vasculita gastro-intestinală ^f
Tulburări hepatobiliare		
Frecvente	Hepatită* ^m	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
Foarte frecvente	Erupecție cutanată tranzitorie* ⁿ , prurit	Erupecție cutanată tranzitorie ^o , xerodermie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
Foarte frecvente	Artralgie* ^p	
Frecvente	Mialgie	
Mai puțin frecvente	Artrita mediată imun, polimialgie reumatică, miozită mediată imun	Artrita mediată imun, miozită ^p
Tulburări renale și ale căilor urinare		
Mai puțin frecvente	Nefrită* ^q	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Foarte frecvente	Febră	Febră
Frecvente	Frisoane	
Mai puțin frecvente		Sindromul răspunsului inflamator sistemic ^p
Investigații diagnostice		
Foarte frecvente	Valori crescute ale transaminazelor ^r	Valori crescute ale alaninaminotransferazei, valori crescute ale aspartataminotransferazei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		
Frecvente	Reacții legate de perfuzie* ^s	

* Vezi pct. „Descrierea reacțiilor adverse selectate”

^a Include anemie și anemie hemolitică autoimună

- ^b Include hipotiroidie și hipotiroidie autoimună
- ^c Include tiroidită și tiroidită autoimună
- ^d Include hipofizită și hipofizită limfocitară
- ^e Include hipotiroidie și hipotiroidie mediată imun
- ^f Raportat din studiile dublu-orb în curs de desfășurare cu dostarlimab în asociere; categorie cu frecvență estimată
- ^g Include uveită și iridociclită
- ^h Include miocardită (în asociere cu chimioterapie) și miocardită mediată imun din studiul în curs de desfășurare cu dostarlimab în asociere; categorie cu frecvență estimată
- ⁱ Include pneumonită, boală pulmonară interstițială și boală pulmonară mediată imun
- ^j Include colită, enterocolită și enterocolită mediată imun
- ^k Include pancreatita și pancreatită acută
- ^l Include colită (în c asociere cu chimioterapie) și enterita raportate din studiul în curs de desfășurare cu dostarlimab în asociere
- ^m Include hepatită, hepatită autoimună și citoliză hepatică
- ⁿ Include erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată maculară, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată papulară, eritempoliform, toxicitate cutanată, erupție medicamentoasă, erupție cutanată toxică, erupție cutanată exfoliativă și pemfigoid
- ^o Include erupție cutanată tranzitorie și erupție cutanată maculo-papulară
- ^p Raportat dintr-un studiu în curs de desfășurare cu dostarlimab în asociere
- ^q Include nefrită și nefrită tubulo-interstițială
- ^r Include creșterea valorilor transaminazelor, creșterea valorilor alanin aminotransferazelor, creșterea valorilor aspartat aminotransferazelor și hipertransaminemia
- ^s Include reacții legate de perfuzie și hipersensibilitate.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse selectate descrise mai jos se bazează pe profilul de siguranță al dostarlimab dintr-o bază de date combinate privind siguranța administrării dostarlimab la 605 pacienți din studiul GARNET, care prezentau CE sau alte tumori solide în stadiu avansat. Reacțiile adverse mediate imun sunt definite ca evenimente cu gradul de severitate 2 sau peste; frecvențele de mai jos exclud evenimentele de gradul 1. Recomandările privind managementul acestor reacții adverse sunt prezentate la pct. 4.2.

Reacțiile 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%) și de gradul 4 (0,2%), a survenit la 14 (2,3 %) pacienți. Pneumonita a determinat întreruperea tratamentului cu dostarlimab la 8 (1,3 %) pacienți.

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

Colită mediată imun

Colita, inclusiv colita de gradul 2 (0,7 %) și de gradul 3 (0,7 %), a apărut la 8 (1,3 %) pacienți. Colita nu a determinat întreruperea tratamentului cu dostarlimab la niciunul dintre pacienți.

Corticoterapia sistemică (prednison \geq 40 mg pe zi sau doze echivalente) a fost necesară la 5 (62,5%) pacienți. Colita s-a remis la 5 (62,5 %) dintre pacienții respectivi.

Hepatită mediată imun

Hepatita a apărut la 3 (0,5 %) pacienți și toți au avut gradul 3 de severitate. A fost necesară corticoterapia sistemică (prednison \geq 40 mg pe zi sau doze echivalente) la 2 (66,7%) pacienți.

Hepatita a determinat întreruperea tratamentului cu dostarlimab la 1 (0,2%) pacient și s-a remis la 2 din 3 pacienți.

Endocrinopatii mediate imun

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

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

Cazuri de tiroidită au fost înregistrate la 3 (0,5 %) pacienți; toți 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 apariției tiroiditei.

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

Nefrita mediată imun

Cazuri de nefrită, inclusiv nefrită tubulo-interstițială, au fost înregistrate la 3 (0,5 %) pacienți; toate au avut gradul 2 de severitate. Administrarea corticoterapiei sistemice (prednison \geq 40 mg pe zi sau doze echivalente) a fost necesară la 2 (66,7 %) dintre pacienții cu nefrită. Nefrita a determinat întreruperea tratamentului cu dostarlimab la 1 (0,2 %) pacient și s-a remis la toți cei 3 pacienți.

Erupție cutanată tranzitorie mediată imun

Erupțiile cutanate tranzitorii mediate imun (erupția cutanată tranzitorie, erupția cutanată maculo-papulară, erupția cutanată maculară, erupția cutanată pruriginoasă, pemfigoid, erupție medicamentoasă, toxicitate cutanată, erupție cutanată toxică) au apărut la 31 pacienți (5,1 %), inclusiv evenimente de gradul 3 survenite la 9 (1,5 %) dintre pacienții tratați cu dostarlimab. Intervalul median de timp până la debutul erupției cutanate a fost de 57 zile (interval: 2 până la 1485 zile). Administrarea corticoterapiei sistemice (prednison \geq 40 mg pe zi sau doze echivalente) a fost necesară la 9 (29,0 %) dintre pacienții cu erupție cutanată tranzitorie. Erupția cutanată tranzitorie a determinat întreruperea tratamentului cu dostarlimab la 1 (0,2%) pacient și s-a remis la 24 (77,4 %) pacienți.

Artralgie mediată imun

Artralgia mediată imun a apărut la 34 (5,6 %) dintre pacienți. Artralgia mediată imun de gradul 3 a fost raportată la 5 (0,8 %) dintre pacienții 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 \geq 40 mg pe zi sau echivalent) au fost necesari la 3 (8,8 %) dintre pacienții 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 pacienții care au prezentat artralgie.

Reacții legate de perfuzie

Reacțiile legate de perfuzie, inclusiv reacții de hipersensibilitate au apărut la 6 (1,04 %) pacienți și au inclus reacții de gradul 2 (0,3 %) și de gradul 3 (0,2 %). Toți pacienții s-au recuperat de pe urma reacției legate de perfuzie.

Imunogenitate

În studiul GARNET, prezența anticorpilor anti-medicament (*anti-drug antibodies*, ADA) a fost testată la 315 pacienți tratați cu dostarlimab și incidența ADA pe parcursul tratamentului a fost de 2,5 %. Prezența anticorpilor neutralizanți a fost detectată la 1,3 % dintre pacienți. 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 apărută în urma tratamentului cu dostarlimab sau a anticorpilor neutralizanți apărută în urma tratamentului cu dostarlimab.

La pacienții care au dezvoltat ADA, nu au fost identificate dovezi ale modificării eficacității sau siguranței dostarlimab.

Pacienți vârstnici

Dintre cei 605 pacienți tratați dostarlimab în monoterapie, 51,6% aveau sub 65 ani, 36,9% aveau 65 sau mai puțin de 75 ani și 11,5% aveau 75 ani sau mai mult. Nu au fost raportate diferențe generale de siguranță între pacienții vârstnici (≥ 65 ani) și pacienții mai tineri (<65 ani).

Raportarea reacțiilor 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 apariția semnelor și simptomelor de reacții sau efecte adverse și trebuie instituit tratamentul simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Dostarlimab este un mAb umanizat de izotip IgG4, care se leagă de receptorii PD-1 și blochează interacțiunea cu liganzii acestuia, PD-L1 și PD-L2. Inhibiția răspunsului imun pe calea PD-1 are ca rezultat inhibarea unor funcții ale limfocitelor T, precum activitatea proliferativă, producția de citokine și activitatea citotoxică. Dostarlimab potențează răspunsurile limfocitelor T, inclusiv răspunsurile antitumorale, prin blocarea legării PD-1 de liganzii PD-L1 și PD-L2. Pe modelele tumorale singeneice de șoarece, activitatea de blocare a PD-1 a atenuat creșterea 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/m² 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/m² 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 30 de luni, 6 din 53 de pacienți randomizați pentru dostarlimab plus carboplatină-paclitaxel au primit tratament timp de >3 ani (data limită 01 martie 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 subiecții cu CE primar avansat sau recurent dMMR/MSI-H și la toți subiecții (populația globală ITT) cu CE primar avansat sau recurent, și supraviețuirea globală (SG) la toți subiecții (populația globală ITT) cu CE primar avansat sau recurent.

Un total de 118 pacienți cu dMMR/MSI-H EC au fost evaluați pentru eficacitate în studiul RUBY. Datele demografice și caracteristicile inițiale au fost: vârsta medie de 64 ani (34% cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 ani și 15% cu vârsta de 75 ani sau mai mult); 85% de rasă caucaziană, 9% de rasă negroidă, 2% asiatici; ECOG PS 0 (57%) sau 1 (43%); stadiul III primar 21%, stadiul IV primar 30%, CE recurent 49%; carcinom endometrioid 85%, carcinom mixt 5%, carcinosarcom 4%, carcinom seros 2%, altul 4%; iar intervenția chirurgicală anterioară 92%, radioterapie anterioară (35%), terapie anterioară antineoplazică (14%).

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 Figura 1. Toate obiectivele sunt prezentate la analiza primară pentru PFS cu o urmărire mediană de 25 de luni. Rezultatele SG se bazează pe prima analiză intermediară SG. Studiul RUBY a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFB de către investigator la pacienții randomizați la dostarlimab plus carboplatină-paclitaxel față de placebo plus carboplatină-paclitaxel.

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

Criteria de evaluare	Dostarlimab + carboplatină-paclitaxel (N=53) ^a	Placebo + carboplatină-paclitaxel (N=65) ^a
Supraviețuirea fără progresia bolii (SFB)		
Mediana în luni (ÎÎ 95%) ^b	Nu a fost atinsă	7,7 (5,6, 9,7)

Criteria de evaluare	Dostarlimab + carboplatină-paclitaxel (N=53) ^a	Placebo + carboplatină-paclitaxel (N=65) ^a
Numărul (%) de pacienți cu eveniment	19 (35,8)	47 (72,3)
Raport de risc (ÎI 95%) ^c	0,28 (0,16, 0,50)	
Valoare p ^b	<0,0001	
Supraviețuirea globală (SG)^d		
Mediana în luni	Nu a fost atinsă	Nu a fost atinsă
Numărul (%) de pacienți cu eveniment	7 (13,2)	24 (36,9)
Raport de risc (ÎI 95%) ^c	0,30 (0,13, 0,70)	

ÎI: Interval de încredere

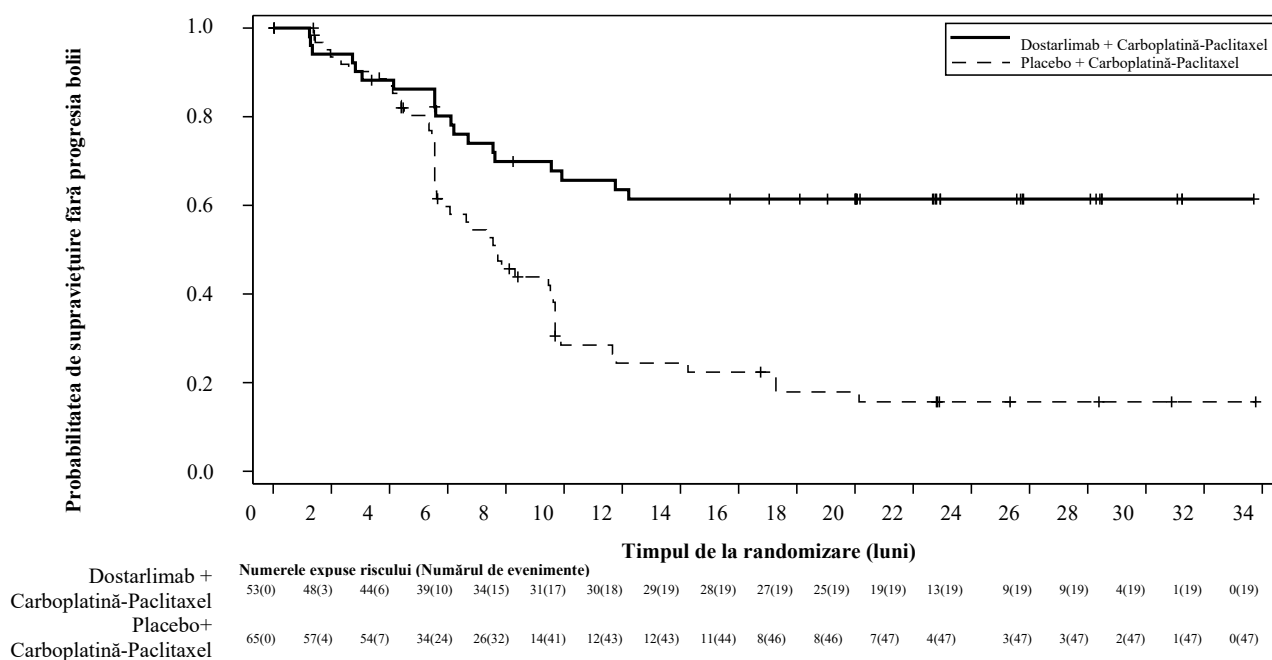
^a Date de eficacitate cu o urmărire mediană de 25 luni (data limită 28 septembrie 2022).

^b Valoarea p unilaterală pe baza testului log-rank stratificat.

^c Pe baza modelului stratificat de regresie Cox.

^d Nu este semnificativ statistic, deoarece nu a fost efectuată nicio testare a ipotezelor pentru supraviețuirea globală în populația dMMR/MSI-H.

Figura 1: Grafic Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii la pacientele cu CE cu dMMR/MSI-H în funcție de evaluarea investigatorului (studiul RUBY)



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 și siguranța dostarlimab 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 eșantionului la subiecți cu tumori solide avansate sau recurente ale căror opțiuni terapeutice disponibile erau limitate. În cohorta A1 au fost înrolați pacienți cu CE cu dMMR/MSI-H a căror boală a progresat pe parcursul sau după încheierea unui tratament ce conținea săruri de platină.

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

Parametrii principali de evaluare a eficacității au fost rata de răspuns obiectiv (RRO) și 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. Populația pentru analiza eficacității a fost definită prin pacienții care prezentau boală măsurabilă conform BICR la momentul inițial și care au fost urmăriți timp de minimum 24 săptămâni sau mai puțin de 24 săptămâni și au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse sau progresie a bolii.

Un număr total de 143 pacienți cu CE cu dMMR/MSI-H au fost evaluați în privința eficacității în studiul GARNET.

În rândul acestor 143 pacienți, caracteristicile inițiale 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; și SP conform ECOG de 0 (39 %) sau 1 (61 %). La momentul stabilirii diagnosticului, 21 % dintre pacienții cu CE cu dMMR/MSI-H aveau boală în stadiul IV conform FIGO. La intrarea în studiu (cel mai recent stadiu FIGO), 67 % dintre pacienți 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 pacienți. Durata mediană generală de tratament în săptămâni fost de 34 (interval de la 2 la 220). Douăzeci și patru la sută dintre subiecții care au primit orice cantitate de dostarlimab au primit tratament > 102 săptămâni (2 ani).

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

Criteriu de evaluare	Rezultate (N=143)^a
Rata de răspuns obiectiv (RRO)	
RRO n (%) (ÎI 95 %)	65 (45,5) (37,1, 54,0)
Rata de răspuns complet, n (%)	23 (16,1)
Rata de răspuns parțial, 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 (%) (ÎI 95 %)	86 (60,1) (51,6, 68,2)

ÎI: 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 funcție de statusul PD-L1

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

Pacienți 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 (ÎÎ 95%) a fost de 42,6% (29,2 %; 56,8 %) la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu dostarlimab la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul tuturor afecțiunilor incluse în categoria neoplasmelor maligne, cu excepția neoplasmelor maligne ale țesuturilor hematopoietic și limfoid (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți 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 populaționale a datelor de la 869 pacienți cu diverse tumori solide, inclusiv 546 pacienți cu CE. Atunci când este administrat în doză 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 înjumătățire 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 și, prin urmare, nu se aplică estimările privind absorbția.

Distribuție

Volumul medie de distribuție 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 și se anticipează că acesta va fi catabolizat la peptide mici, aminoacizi și carbohidrați cu moleculă mică de către lizozom prin endocitoză în fază lichidă și

endocitoză mediată de receptori. Producții de degradare sunt eliminați prin excreție renală sau reintegrați în rezerva de nutrienți fără efecte biologice.

Eliminare

Clearance-ul mediu este de 0,007 l/oră (CV % de 30,2 %) la starea de echilibru. Timpul de înjumătățire 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 concentrația plasmatică maximă [C_{max}] cât și aria de sub curba concentrației plasmatice în timp [ASC_{0-tau}] și [ASC_{0-inf}]) a fost aproximativ proporțională cu doza.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Pe baza relațiilor dintre expunere și eficacitate și siguranță, nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în privința eficacității și siguranței atunci când s-a dublat expunerea la dostarlimab. Gradul de ocupare completă a receptorilor, măsurat prin testul funcțional de evaluare atât a legării de PD-1, cât și a producției de interleukină 2 (IL-2), s-a menținut pe întregul interval dintre administrările dozelor, la administrarea în dozele terapeutice recomandate.

Grupe speciale de pacienți

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

Insuficiență renală

Insuficiența renală a fost evaluată pe baza clearance-ului estimat al creatininei [CL_{CR} ml/min] (funcție renală în parametrii normali: $CL_{CR} \geq 90$ ml/min, n = 305; insuficiență renală ușoară: $CL_{CR} = 60-89$ ml/min, n = 397; insuficiență moderată: $CL_{CR} = 30-59$ ml/min, n = 164; insuficiență severă: $CL_{CR} = 15-29$ ml/min, n = 3 și BRST: $CL_{CR} < 15$ ml/min, n = 1). Efectul insuficienței renale asupra clearance-ului dostarlimab a fost evaluat prin analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu insuficiență renală ușoară și moderată, comparativ cu pacienți care prezentau funcție renală normală. Nu au fost identificate diferențe importante clinic în privința clearance-ului dostarlimab între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și pacienții cu funcție renală normală. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate.

Insuficiența hepatică

Insuficiența hepatică a fost evaluată conform criteriilor de definire a disfuncției hepatice ale Institutului Național Oncologic din SUA, pe baza valorilor bilirubinei totale și valorilor AST (funcție hepatică normală: bilirubina totală (BT) și AST \leq limita superioară a valorilor normale (LSVN), n = 772; insuficiență hepatică ușoară: BT > LSVN până la de 1,5 x LSVN sau AST > LSVN, n = 92; și insuficiență moderată: BT > 1,5-3 x LSVN, orice valori AST, n = 5). Efectul insuficienței hepatice asupra clearance-ului dostarlimab a fost evaluat prin analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară, comparativ cu pacienți care prezentau funcție hepatică normală. Nu au fost identificate diferențe importante clinic în privința clearance-ului dostarlimab între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și pacienții cu funcție hepatică normală. Sunt disponibile date limitate de

la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și niciun fel de date privind utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor de toxicitate după doze repetate cu durată de până la 3 luni, efectuate la maimuțe cynomolgus. Nu au fost efectuate studii pentru evaluarea potențialului carcinogen sau genotoxic ale dostarlimab. Nu s-au efectuat studii privind efectele dostarlimab asupra funcției de reproducere și dezvoltării la animale. La modelele murine gestante, s-a demonstrat că blocarea semnalizării pe calea PD-L1 afectează toleranța față de făt și crește incidența avortului fetal. Aceste rezultate indică un risc potențial ca administrarea de dostarlimab în timpul sarcinii să aibă efecte nocive asupra fătului, inclusiv creșterea incidenței avortului sau a nașterii de feți morți.

În cadrul studiilor de toxicitate după doze repetate cu durată de 1 lună și 3 luni efectuate la maimuțe, nu au fost observate efecte notabile asupra organelor de reproducere masculine și feminine; aceste rezultate ar putea să nu fie însă deloc reprezentative pentru riscul clinic potențial din cauza imaturității sistemului reproducător al animalelor utilizate în aceste studii. Prin urmare, efectele toxice asupra fertilității rămân necunoscute.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat trisodic dihidrat
Acid citric monohidrat
Clorhidrat de L-arginină
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

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 și fizică a soluției în timpul utilizării au fost demonstrate pentru un interval de 24 ore la temperaturi de 2 °C – 8 °C și de 6 ore în condițiile păstrării la temperatura camerei (până la 25 °C), de la momentul preparării/diluării până la încheierea administrării.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C.

A nu se congela.

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

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

6.5 Natura și conținutul 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 conține dostarlimab 500 mg.

Fiecare cutie conține un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea/diluarea

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru detectarea eventualelor particule și modificări de culoare înainte de administrare. JEMPERLI este o soluție ușor opalescentă, încoloră până la galbenă. Dacă sunt observate particule vizibile, soluția 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, extrageți 10 ml de JEMPERLI din flacon și transferați soluția într-o pungă pentru perfuzie intravenoasă conținând soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %). Concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie între 2 mg/ml și 10 mg/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, extrageți câte 10 ml de JEMPERLI din două flacoane (extrageți 20 ml în total) și transferați soluția într-o pungă pentru perfuzie intravenoasă conținând soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %). Concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie între 2 mg/ml și 10 mg/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 2 mg/ml este necesară extragerea a 20 ml diluant din punga destinată administrării intravenoase de 500 ml. Apoi, 10 ml JEMPERLI vor fi extrași din fiecare din cele două flacoane, totalizând 20 ml, și transferați în punga destinată administrării intravenoase.

Amestecați soluția diluată prin rotirea ușoară a pungii. Nu agitați punga de perfuzie cu soluția 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 °C timp de cel mult 6 ore de la momentul diluării la finalizarea perfuziei.

- Fie la frigider, la temperaturi între 2 și 8 °C timp de cel mult 24 ore de la momentul diluării la finalizarea perfuziei. Dacă a fost păstrată la frigider, soluția 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 sănătății. Tubul trebuie să fie din PVC, silicon întărit cu platină sau PP; fittinguri 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 micrometri.

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

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

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1538/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

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

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI 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 siguranța (RPAS)

Cerințele de depunere a RPAS pentru acest medicament sunt stabilite la articolul 9 din Regulamentul (CE) nr. 507/2006 și, în consecință, deținătorul autorizației de introducere pe piață (MAH) trebuie să depună RPAS la fiecare 6 luni

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța 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. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (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 piață a JEMPERLI (dostarlimab) în fiecare Stat Membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină cu Autoritatea Națională Competentă asupra conținutului și formatului programului educațional.

Programul educațional are ca scop creșterea nivelului de informare al pacienților cu privire la semnele și simptomele potențialelor reacții adverse mediate imun asociate cu tratamentul cu dostarlimab.

DAPP se va asigura că în fiecare dintre Statele Membre în care este comercializat JEMPERLI, toți profesioniștii din domeniul sănătății care vor prescrie JEMPERLI vor primi următorul pachet educațional:

- Cardul pacientului.

Cardul pacientului va conține următoarele mesaje esențiale:

- Descrierea principalelor semne și simptome ale reacțiilor adverse mediate imun
- Importanța faptului de a anunța imediat medicul curant/asistenta medicală în caz de apariție sau agravare a simptomelor, precum și faptul că este important ca pacienții să nu încerce să se trateze singuri.
- Importanța de a avea permanent la ei Cardul Pacientului și de a-l prezenta la toate vizitele medicale efectuate la alți profesioniști din domeniul sănătății decât medicul prescriptor (de exemplu, cadrele medicale de la unitățile de urgențe).
- Include datele de contact ale medicului care le-a prescris JEMPERLI și un mesaj de atenționare în toate situațiile, chiar și în situațiile de urgență, cu privire la faptul că pacientul urmează tratament cu JEMPERLI.

- **Obligația de a efectua măsuri post-autorizare**

DAPP trebuie să completeze, în intervalul de timp stabilit, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): pentru a caracteriza în continuare eficacitatea dostarlimab în asociere cu carboplatină și paclitaxel pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer endometrial (CE) cu reparație deficitară a erorilor de împerechere/grad înalt de instabilitate a microsateleților, recurent sau în stadiu avansat, și care sunt candidați pentru tratamentul sistemic, DAPP trebuie să prezinte rezultatele analizei finale SG în cadrul studiului RUBY partea 1 – Depunerea raportului final al studiului:	30 iunie 2029

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

JEMPERLI 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
dostarlimab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat trisodic dihidrat; acid citric monohidrat; clorhidrat de L-arginină; clorură de sodiu; polisorbit 80; apă pentru preparate injectabile.

Pentru mai multe informații consultați prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă.

Numai pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

Pentru perioada de valabilitate a medicamentului reconstituit, consultați prospectul.

9. CONDIȚII 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. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Dublin 24

Irlanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1538/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

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

JEMPERLI 500 mg concentrat steril
dostarlimab
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 ml (500 mg)

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

JEMPERLI 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă dostarlimab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul vă va furniza un Card al Pacientului. Trebuie să purtați la dumneavoastră acest Card pe durata tratamentului cu JEMPERLI.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este JEMPERLI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra JEMPERLI
3. Cum se administrează JEMPERLI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează JEMPERLI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este JEMPERLI și pentru ce se utilizează

JEMPERLI conține substanța activă dostarlimab, care este un *anticorp monoclonal*, un tip de proteină concepută să recunoască și să se atașeze de o substanță țintă specifică din organismul dumneavoastră.

JEMPERLI acționează prin stimularea sistemului imunitar să lupte împotriva cancerului.

JEMPERLI este utilizat la adulți pentru tratarea unui anumit tip de cancer denumit *cancer endometrial* (cancer al membranei ce căpтуșește uterul). Se administrează atunci când cancerul este răspândit, nemaiputând fi îndepărtat prin intervenție chirurgicală, și 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 știți înainte de a vi se administra JEMPERLI

Nu trebuie să vi se administreze JEMPERLI:

- dacă sunteți alergic la dostarlimab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra JEMPERLI, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă aveți:

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

Simptome pe care trebuie să le aveți în vedere

JEMPERLI poate cauza reacții adverse grave, care uneori pot pune viața în pericol sau cauza decesul. Aceste reacții adverse pot apărea oricând pe parcursul tratamentului sau chiar și după ce tratamentul s-a încheiat. Este posibil să prezentați mai multe reacții adverse în același timp.

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

➔ **Citiți informațiile** din cadrul secțiunii ‘Simptome ale unor reacții adverse grave’ de la pct. 4. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți întrebări sau îngrijorări.

Copii și adolescenți

JEMPERLI nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

JEMPERLI împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați alte medicamente.

Unele medicamente pot interfera cu efectul JEMPERLI:

- Medicamente care vă slăbesc sistemul imunitar - spre exemplu, *corticosteroizii* cum este prednisonul.

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă luați oricare dintre aceste medicamente.

Cu toate acestea, odată ce începeți tratamentul cu JEMPERLI, medicul dumneavoastră vă poate administra corticosteroizi pentru ameliorarea eventualelor reacții adverse pe care le aveți.

Sarcina

- **Nu trebuie să vi se administreze JEMPERLI dacă sunteți gravidă** decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă în mod expres acest lucru.
- Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți 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 sunteți femeie și puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați metode eficiente de **contracepție** pe durata tratamentului cu JEMPERLI și timp de încă cel puțin 4 luni după administrarea ultimei doze.

Alăptarea

- Dacă alăptați, **adresați-vă medicului** pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.
- **Nu trebuie să alăptați** pe durata tratamentului și timp de încă 4 luni după administrarea ultimei doze de JEMPERLI.
- Nu se cunoaște dacă substanța activă din JEMPERLI se excretă în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca JEMPERLI să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și folosi utilaje. Cu toate acestea, dacă aveți reacții adverse care vă afectează capacitatea de a vă concentra și de a reacționa, trebuie să fiți atent atunci când conduceți sau folosiți utilaje.

JEMPERLI conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”. Cu toate acestea, înainte de a vi se administra JEMPERLI, acesta este amestecat cu o soluție care poate conține sodiu. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă urmați o dietă cu conținut 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 experiență 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, și 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 ședințe de tratament aveți nevoie.

Dacă uitați de o programare pentru administrarea JEMPERLI

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

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

Dacă întrerupeți administrarea JEMPERLI

Întreruperea tratamentului poate stopa efectul medicamentului. Nu întrerupeți tratamentul cu JEMPERLI decât dacă ați discutat despre aceasta cu medicul dumneavoastră.

Cardul pacientului

Informațiile importante din acest prospect se regăsesc în Cardul Pacientului pe care vi l-a furnizat medicul dumneavoastră. Este important să purtați acest Card al Pacientului la dumneavoastră și să i-l arătați partenerului sau persoanelor care vă îngrijesc.

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

4. Reacții adverse posibile

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

Unele reacții adverse pot fi grave și trebuie să știți care sunt simptomele pe care trebuie să le aveți în vedere.

Simptome ale unor reacții adverse grave

JEMPERLI poate determina reacții adverse grave. Dacă apar simptome, **trebuie să informați medicul sau asistenta medicală în cel mai scurt timp posibil**. Medicul dumneavoastră vă poate da alte medicamente pentru prevenirea unor complicații mai grave și ameliorarea simptomelor. Medicul dumneavoastră poate decide să nu mai luați o doză de JEMPERLI sau chiar să opriți tratamentul.

Afecțiuni	Posibile simptome
Inflamație la nivelul plămânilor (<i>pneumonită</i>)	<ul style="list-style-type: none">• dificultăți de respirație• durere în piept• tuse nou apărută sau agravată
Inflamație la nivelul intestinelor (<i>colită, enterită, vasculită gastro-intestinală</i>)	<ul style="list-style-type: none">• 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• senzație de rău (<i>greață</i>), stare de rău (<i>vărsături</i>)
Inflamație la nivelul tubului digestiv și al stomacului (<i>esofagită, gastrită</i>)	<ul style="list-style-type: none">• probleme la înghițire• scăderea apetitului• arsuri în piept (arsuri la stomac)• dureri în piept sau la nivelul superior al stomacului• senzație de rău (<i>greață</i>), stare de rău (<i>vărsături</i>)
Inflamație la nivelul ficatului (<i>hepatită</i>)	<ul style="list-style-type: none">• senzație de rău (<i>greață</i>), stare de rău (<i>vărsături</i>)• 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 ușor decât în mod normal
Inflamație la nivelul glandelor hormonale (<i>în special glandele tiroidă, hipofiză, suprarenală, pancreasul</i>)	<ul style="list-style-type: none">• bătăi rapide ale inimii• pierdere sau creștere în greutate• transpirație abundentă• căderea părului• senzație de frig• constipație• durere abdominală• îngroșarea vocii• dureri musculare• amețelă sau leșin• durere de cap persistentă sau neobișnuită
Diabet zaharat de tip 1, inclusiv cetoacidoza diabetică (acid în sânge produs din cauza diabetului zaharat)	<ul style="list-style-type: none">• senzație de foame sau sete mai mare decât de obicei• nevoia de a urina mai des, inclusiv noaptea• pierdere în greutate• senzație de rău (<i>greață</i>), stare de rău (<i>vărsături</i>),• dureri de stomac• senzație de oboseală• somnolență neobișnuită• dificultate în a gândi limpede• respirație care miroase dulce sau fructat• respirație profundă sau rapidă
Inflamație la nivelul rinichilor (<i>nefrită</i>)	<ul style="list-style-type: none">• modificarea cantității de urină eliminate sau a culorii acestora

Afecțiuni	Posibile simptome
	<ul style="list-style-type: none"> • umflarea gleznelor • pierderea poftei de mâncare • sânge în urină
Inflamație la nivelul pielii	<ul style="list-style-type: none"> • erupție trecătoare pe piele, mâncărimi, piele uscată, exfoliere sau ulceratii pe piele • ulceratii în gură, nas, gât sau zona genitală
Inflamație la nivelul mușchiului inimii (<i>miocardită</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • 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 (<i>sindrom miastenic/miastenia gravis, sindromul Guillain-Barré, encefalită</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • 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 • amețeală • senzații de înțepături sau de ace în mâini și picioare • 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 (<i>mielită</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • durere • amorțeală • 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	<ul style="list-style-type: none"> • tulburări de vedere
Inflamație la nivelul altor organe	<ul style="list-style-type: none"> • durere severă sau persistentă la nivelul mușchilor sau articulațiilor • slăbiciune musculară severă • mâini sau picioare umflate sau reci • senzație de oboseală

Reacții legate de perfuzie

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

Simptomele includ:

- dificultăți de respirație sau respirație șuierătoare;
- mâncărimi sau erupții pe piele;
- înroșirea pielii;
- amețeli;
- frisoane sau tremurături;

- febră;
- scăderea tensiunii arteriale (senzație de leșin).

Respingerea organului solid transplantat și alte complicații, 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 complicații pot fi grave și pot cauza decesul. Aceste complicații pot apărea dacă vi s-a efectuat un transplant fie înainte, fie după ce ați fost tratat cu JEMPERLI. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru apariția acestor complicații.

➔ **Solicitați imediat asistență medicală** dacă credeți că aveți o astfel de reacție.

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

Reacții adverse foarte frecvente - (pot afecta **mai mult de 1 din 10** persoane):

- scăderea numărului de celule sanguine roșii (*anemie*);
- scăderea activității glandei tiroide;
- diaree; senzație de rău (*greață*); stare de rău (*vărsături*);
- roșeață sau erupție pe piele; apariția de vezicule pe piele sau mucoase; mâncărimi ale pielii;
- dureri la nivelul articulațiilor
- temperatură mare; febră;
- niveluri crescute ale enzimelor hepatice în sânge.

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

Reacții adverse frecvente - (pot afecta **până la 1 din 10** persoane):

- glandă tiroidă hiperactivă;
- scăderea secreției de hormoni ai glandei suprarenale (*insuficiență suprarenală*);
- inflamație a plămânilor;
- inflamație a mucoasei intestinului (*colonului*);
- inflamație a pancreasului;
- inflamație a stomacului
- inflamație a ficatului
- dureri musculare ;
- frisoane;
- reacție la administrarea în perfuzie;
- reacție de hipersensibilitate la administrarea în perfuzie.

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

Reacții adverse mai puțin frecvente - (pot afecta **până la 1 din 100** persoane):

- inflamație a creierului;
- distrugerea globulelor roșii (*anemie hemolitică autoimună*);
- inflamație a glandei hipofize, situate la baza creierului;
- inflamația glandei tiroide;
- diabet zaharat de tip 1 sau complicații 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;
- inflamație a ochiului - irisul (partea colorată a ochiului) și corpul ciliar (zona din jurul irisului)
- inflamație a rinichilor

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

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
- erupții trecătoare pe piele
- uscăciunea pielii
- temperatură mare; febră
- valori crescute ale enzimelor ficatului în sânge.

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

Reacții adverse frecvente - (pot afecta **până la 1 din 10** persoane):

- glandă tiroidă hiperactivă
- scăderea secreției de hormoni ai glandei suprarenale (*insuficiență suprarenală*)
- inflamație a plămânilor
- inflamare a mucoasei intestinului (*colonului*).

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

Reacții adverse mai puțin frecvente - (pot afecta **până la 1 din 100** persoane):

- inflamație a glandei tiroide
- diabet zaharat de tip I
- o afecțiune în care mușchii devin slabi și există o oboseală rapidă a mușchilor (*sindrom miastenic*)
- inflamație a mușchiului inimii
- inflamație a pancreasului
- inflamație a stomacului
- inflamație a vaselor de sânge la nivelul tubului digestiv, stomac sau intestin
- inflamație a ochiului
- inflamație a articulațiilor
- inflamație a mușchilor
- inflamație a întregului corp.

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

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

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează JEMPERLI

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

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și 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, soluția perfuzabilă preparată poate fi păstrată timp de până la 24 ore la temperaturi cuprinse între 2 °C și 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 conține 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. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține JEMPERLI

Substanța activă este dostarlimab.

Un flacon de 10 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) conține dostarlimab 500 mg.

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține dostarlimab 50 mg.

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

Cum arată JEMPERLI și conținutul ambalajului

JEMPERLI este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galbenă, practic fără particule vizibile.

Este disponibilă în cutii care conțin un flacon din sticlă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricant

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

França

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

Portugalia

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Irlanda

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Prepararea/diluarea, păstrarea și administrarea soluției perfuzabile:

- Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru detectarea eventualelor particule și modificări de culoare înainte de administrare. JEMPERLI este o soluție ușor opalescentă, incoloră până la galbenă. Dacă sunt observate particule vizibile, soluția 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, extrageți 10 ml de JEMPERLI din flacon și transferați soluția într-o pungă pentru perfuzie intravenoasă conținând soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %). Concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie între 2 mg/ml și 10 mg/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, extrageți câte 10 ml de JEMPERLI din două flacoane (extrageți 20 ml în total) și transferați soluția într-o pungă pentru perfuzie intravenoasă conținând soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %). Concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie între 2 mg/ml și 10 mg/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 2 mg/ml este necesară extragerea a 20 ml diluant din punga destinată administrării intravenoase de 500 ml. Apoi, 10 ml JEMPERLI vor fi extrași din fiecare din cele două flacoane, totalizând 20 ml, și transferați în punga destinată administrării intravenoase.
- Amestecați soluția diluată prin rotirea ușoară a pungii. Nu agitați punga de perfuzie cu soluția finală. Orice cantitate rămasă neutilizată din flacon trebuie aruncată.
- Păstrați în ambalajul original până la momentul preparării, pentru a fi protejat de lumină. Doza preparată trebuie păstrată fie:
 - La temperatura camerei de maximum 25 °C, timp de cel mult 6 ore de la momentul diluării la finalizarea perfuziei.
 - Fie la frigider, la temperaturi între 2 și 8 °C, timp de cel mult 24 ore de la momentul diluării la finalizarea perfuziei. Dacă a fost păstrată la frigider, soluția 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 sănătății.
- Tubul trebuie să fie din PVC, silicon întărit cu platină sau PP; fittinguri 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 injecție intravenoasă rapidă sau în bolus.
- Nu trebuie administrate simultan alte medicamente prin aceeași linie de perfuzie.

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

ANEXA IV
CONCLUZII PRIVIND CEREREA PENTRU PROTECȚIA PENTRU PUNEREA PE PIAȚĂ
PE O PERIOADĂ DE UN AN PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU
MEDICAMENTE

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **protecția pentru punerea pe piață pe o perioadă de un an**

CHMP a evaluat datele depuse spre examinare de către deținătorul autorizației de punere pe piață, luând în considerare dispozițiile articolului 14 alineatul (11) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și consideră că noua indicație terapeutică aduce un beneficiu clinic semnificativ comparativ cu cele existente, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.