ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

JEMPERLI 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka z 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 500 mg dostarlimabu.

Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg dostarlimabu.

Dostarlimab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (mAb) z klasy immunoglobuliny G4 (IgG4), skierowanym przeciwko białku programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-1), wytworzonym z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA w komórkach ssaków: komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

Przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub żółty roztwór, zasadniczo niezawierający widocznych cząstek stałych.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji ma pH około 6,0 i osmolalność około 300 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy JEMPERLI w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium (EC) z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H) i które kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego.

Produkt leczniczy JEMPERLI jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR)/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów z doświadczeniem w leczeniu nowotworów.

Status dMMR/MSI-H nowotworu należy ustalić z wykorzystaniem zwalidowanej metody diagnostycznej, takiej jak IHC, PCR lub NGS* (patrz punkt 5.1, w którym podano informacje na temat testów stosowanych w badaniach naukowych).

*IHC = metoda immunohistochemiczna; PCR = reakcja łańcuchowa polimerazy; NGS = sekwencjonowanie nowej generacji.

Dawkowanie

Produkt leczniczy JEMPERLI w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem

W przypadku stosowania produktu leczniczego JEMPERLI w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem należy zapoznać się z pełną informacją dotyczącą skojarzonych produktów (patrz także punkt 5.1).
Zalecana dawka wynosi 500 mg dostarlimabu w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem co 3 tygodnie w pierwszych 6 cyklach, a następnie 1000 mg dostarlimabu w monoterapii co 6 tygodni przez wszystkie kolejne cykle.
Schemat dawkowania w połączeniu z karboplatyną i paklitakselem przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Schemat dawkowania produktu JEMPERLI w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem

	500 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem[a] (1 Cykl = 3 tygodnie)						**1000 mg co 6 tygodni jako monoterapia do wystąpienia progresji choroby lub niedającej się zaakceptować toksyczności (1 cykl = 6 tygodni)**			
Cykl	Cykl 1	Cykl 2	Cykl 3	Cykl 4	Cykl 5	Cykl 6	Cykl 7	Cykl 8	Cykl 9	Kontynuacja dawkowania co 6 tygodni
Tydzień	1.	4.	7.	10.	13.	16.	19.	25.	31.	

3 tygodnie pomiędzy cyklem 6. a cyklem 7.

[a] Dostarlimab należy podać przed karboplatyną i paklitakselem tego samego dnia.

Podawanie dostarlimabu należy kontynuować zgodnie z zalecanym schematem aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności lub przez okres do 3 lat (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy JEMPERLI w monoterapii

Zalecana dawka w monoterapii wynosi 500 mg dostarlimabu co 3 tygodnie w pierwszych 4 cyklach, a następnie 1000 mg co 6 tygodni we wszystkich kolejnych cyklach.

Schemat dawkowania w monoterapii przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Schemat dawkowania produktu leczniczego JEMPERLI jako monoterapii

	500 mg co 3 tygodnie (1 cykl = 3 tygodnie)				1000 mg co 6 tygodni do wystąpienia progresji choroby lub niedającej się zaakceptować toksyczności (1 cykl = 6 tygodni)			
Cykl	Cykl 1.	Cykl 2.	Cykl 3.	Cykl 4.	Cykl 5.	Cykl 6.	Cykl 7.	Kontynuacja dawkowania co 6 tygodni
Tydzień	1.	4.	7.	10.	13.	19.	25.	

3 tygodnie pomiędzy cyklem 4. a cyklem 5.

Podawanie dostarlimabu należy kontynuować według zalecanego schematu do wystąpienia progresji choroby lub niedającej się zaakceptować toksyczności (patrz punkt 5.1).

Modyfikacje dawkowania
Nie zaleca się zmniejszania dawki. Może być konieczne odroczenie podania dawki lub odstawienie produktu leczniczego, w zależności od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia w indywidualnych przypadkach. Zalecane modyfikacje w celu opanowania działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 3.

Szczegółowe zasady postępowania w przypadku wystąpienia immunologicznych działań niepożądanych i reakcji związanych z infuzją opisano w punkcie 4.4.

Tabela 3. Zalecane modyfikacje dawkowania produktu leczniczego JEMPERLI

Immunologiczne działania niepożądane	**Stopień nasilenia[a]**	**Modyfikacja dawkowania**
Zapalenie okrężnicy	2. lub 3.	Wstrzymać podanie dawki. Wznowić dawkowanie, gdy toksyczność ustąpi do stopnia 0 lub 1.
	4.	Całkowicie zaprzestać podawania.
Zapalenie wątroby	Stopień 2. z AspAT[b] lub AlAT[c] >3 i do 5 × GGN[d] lub bilirubina całkowita >1,5 i do 3 × GGN	Wstrzymać podanie dawki. Wznowić dawkowanie, gdy toksyczność ustąpi do stopnia 0 lub 1.
	Stopień ≥3. z AspAT lub AlAT >5 × GGN lub bilirubina całkowita >3 × GGN	Całkowicie zaprzestać podawania (patrz wyjątek poniżej)[e].
Cukrzyca typu 1.	3. lub 4. (hiperglikemia)	Wstrzymać podanie dawki. Wznowić dawkowanie u pacjentek właściwie leczonych oraz stabilnych klinicznie i metabolicznie.
Zapalenie przysadki mózgowej lub niewydolność nadnerczy	2., 3. lub 4.	Wstrzymać podanie dawki. Wznowić dawkowanie, gdy toksyczność ustąpi do stopnia 0 lub 1. Całkowicie zaprzestać podawania w przypadku nawrotu lub pogorszenia w trakcie stosowania właściwej terapii hormonalnej.
Niedoczynność lub nadczynność tarczycy	3. lub 4.	Wstrzymać podanie dawki. Wznowić dawkowanie, gdy toksyczność ustąpi do stopnia 0 lub 1.

Immunologiczne działania niepożądane	**Stopień nasilenia[a]**	**Modyfikacja dawkowania**
Nieinfekcyjne zapalenie płuc	2.	Wstrzymać podanie dawki. Wznowić dawkowanie, gdy toksyczność ustąpi do stopnia 0 lub 1. W razie jej nawrotu w stopniu 2., całkowicie zaprzestać podawania.
	3. lub 4.	Całkowicie zaprzestać podawania.
Zapalenie nerek	2.	Wstrzymać podanie dawki. Wznowić dawkowanie, gdy toksyczność ustąpi do stopnia 0 lub 1.
	3. lub 4.	Całkowicie zaprzestać podawania.
Schorzenia przebiegające z nadmiernym złuszczaniem się skóry (np. SJS, TEN, DRESS)	Podejrzewane	Wstrzymać podanie dawki w każdym stopniu. Wznowić dawkowanie, gdy niepotwierdzone lub gdy toksyczność ustąpi do stopnia 0 lub 1.
	Potwierdzone	Całkowicie zaprzestać podawania.
Zapalenie mięśnia sercowego	2., 3. lub 4.	Całkowicie zaprzestać podawania.
Ciężka neurologiczna toksyczność (zespół miasteniczny/*myasthenia gravis*, zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie mózgu, poprzeczne zapalenie rdzenia)	2., 3. lub 4.	Całkowicie zaprzestać podawania.
Inne immunologiczne działania niepożądane (w tym między innymi zapalenie mięśni, sarkoidoza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, zapalenie trzustki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zapalenie błony naczyniowej	3.	Wstrzymać podanie dawki. Wznowić dawkowanie, gdy toksyczność ustąpi do stopnia 0 lub 1.

Immunologiczne działania niepożądane	**Stopień nasilenia[a]**	**Modyfikacja dawkowania**
oka, cukrzycowa kwasica ketonowa, ból stawów, odrzucenie przeszczepu narządu miąższowego, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi)	4.	Całkowicie zaprzestać podawania.
Nawrót immunologicznych działań niepożądanych po ich ustąpieniu do stopnia ≤1 (z wyjątkiem nieinfekcyjnego zapalenia płuc, patrz powyżej)	3. lub 4.	Całkowicie zaprzestać podawania.
Inne działania niepożądane	**Stopień nasilenia[a]**	**Modyfikacja dawkowania**
Reakcje związane z infuzją	2.	Wstrzymać podanie dawki. W przypadku ustąpienia reakcji w ciągu 1 godziny od zaprzestania podawania produktu jego podawanie można wznowić z szybkością odpowiadającą 50% pierwotnej szybkości wlewu lub można je wznowić, gdy objawy ustąpią po zastosowaniu premedykacji. W razie nawrotu reakcji w stopniu 2. po zastosowaniu właściwej premedykacji, całkowicie zaprzestać podawania.
	3. lub 4.	Całkowicie zaprzestać podawania.

[a] Stopnie toksyczności według wspólnych kryteriów terminologicznych dotyczących zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) w wersji 5.0, opracowanych przez Narodowy Instytut Onkologii (ang. *National Cancer Institute*).
[b] AspAT = aminotransferaza asparaginianowa
[c] AlAT = aminotransferaza alaninowa
[d] GGN = górna granica normy
[e] U pacjentek z przerzutami do wątroby, które rozpoczną leczenie ze zwiększeniem aktywności AspAT lub AlAT stopnia 2., jeśli aktywność AspAT lub AlAT zwiększy się o ≥50% w stosunku do początkowego poziomu i zwiększenie to będzie się utrzymywać przez co najmniej 1 tydzień, leczenie należy przerwać.

Karta pacjenta

Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy JEMPERLI powinni poinformować pacjentki o „Karcie pacjentki", w której zawarte są instrukcje postępowania w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek objawu immunologicznych działań niepożądanych. „Kartę pacjentki" lekarz przekaże każdej pacjentce.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Dostosowanie dawki nie jest zalecane u pacjentek w wieku 65 lat lub starszych.

Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania dostarlimabu u pacjentek w wieku 75 lat lub starszych (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności nerek
Dostosowanie dawki nie jest zalecane u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub z krańcową niewydolnością nerek poddawanych dializom są ograniczone (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Dostosowanie dawki nie jest zalecane u pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone i nie są dostępne dane na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu JEMPERLI u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt JEMPERLI jest przeznaczony do podawania wyłącznie w postaci infuzji dożylnej. Produkt JEMPERLI należy podawać w postaci trwającej 30 minut infuzji dożylnej z zastosowaniem pompy infuzyjnej.

Produktu leczniczego JEMPERLI nie wolno podawać w postaci jednorazowego wstrzyknięcia lub szybkiego wstrzyknięcia dożylnego.

W celu zapoznania się z instrukcją dotyczącą sposobu rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Immunologiczne działania niepożądane

U pacjentów leczonych przeciwciałami skierowanymi przeciwko białku programowanej śmierci komórki typu 1. lub ligandowi białka programowanej śmierci komórki typu 1. (PD-1/PD-L1), w tym dostarlimabem, mogą wystąpić immunologiczne działania niepożądane, które mogą być ciężkie lub prowadzić do zgonu. Podczas gdy immunologiczne działania niepożądane występują zazwyczaj w trakcie leczenia przeciwciałami skierowanymi przeciwko PD-1/PD-L1, ich objawy mogą pojawiać się również po jego zakończeniu. Immunologiczne działania niepożądane mogą dotyczyć każdego narządu lub każdej tkanki i mogą równocześnie wpływać na więcej niż jeden układ organizmu. Istotne immunologiczne działania niepożądane wymienione w tym punkcie nie obejmują wszystkich możliwych ciężkich i zakończonych zgonem reakcji immunologicznych.

Wczesna identyfikacja i leczenie immunologicznych działań niepożądanych są kluczowe dla zapewnienia bezpieczeństwa stosowania przeciwciał skierowanych przeciwko PD-1/PD-L1. Pacjentki należy obserwować w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych immunologicznych działań niepożądanych. Przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie jego prowadzenia należy wykonywać hematologiczne i biochemiczne badania laboratoryjne, w tym badania czynności wątroby, nerek i tarczycy. W razie podejrzenia wystąpienia immunologicznych działań niepożądanych należy zapewnić odpowiednią diagnostykę, w tym konsultację specjalistyczną.

W zależności od nasilenia działania niepożądanego, leczenie dostarlimabem należy przerwać lub całkowicie go zaprzestać i podać kortykosteroidy (od 1 do 2 mg/kg mc. na dobę prednizonu lub innego leku z tej grupy w równoważnej dawce) lub zastosować inne odpowiednie leczenie (patrz poniżej i punkt 4.2). Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤1. należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów aż do ich odstawienia, przez okres 1 miesiąca lub dłuższy. Na podstawie ograniczonych danych pochodzących z badań klinicznych u pacjentek, u których nie udało się opanować immunologicznych działań niepożądanych poprzez zastosowanie kortykosteroidów, można rozważyć podanie innych leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym. Jeśli to wskazane, należy wdrożyć hormonalną terapię zastępczą w leczeniu endokrynopatii.

Leczenia dostarlimabem należy całkowicie zaprzestać w razie wystąpienia nawrotu dowolnego immunologicznego działania niepożądanego w stopniu 3. oraz dowolnej toksycznej reakcji immunologicznej w stopniu 4., z wyjątkiem endokrynopatii wyrównanych dzięki zastosowaniu hormonalnej terapii zastępczej i o ile nie zostało to wskazane inaczej w Tabeli 3.

Immunologiczne zapalenie płuc
U pacjentek otrzymujących dostarlimab obserwowano nieinfekcyjne zapalenie płuc (patrz punkt 4.8). Pacjentki należy obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych nieinfekcyjnego zapalenia płuc. Podejrzenie nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy potwierdzić w badaniach radiologicznych i wykluczyć możliwe inne przyczyny. U pacjentek należy dokonać modyfikacji leczenia dostarlimabem i zastosować kortykosteroidy (patrz punkt 4.2).

Immunologiczne zapalenie okrężnicy
Zastosowanie dostarlimabu może wywoływać immunologiczne zapalenie okrężnicy (patrz punkt 4.8). Pacjentki należy obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia okrężnicy i należy u nich dokonać modyfikacji leczenia dostarlimabem, zastosować leki przeciwbiegunkowe i kortykosteroidy (patrz punkt 4.2).

Immunologiczne zapalenie wątroby
Zastosowanie dostarlimabu może wywoływać immunologiczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.8). Zgodnie ze wskazaniami wynikającymi z oceny klinicznej, pacjentki należy okresowo obserwować w trakcie leczenia w celu wykrycia zmian czynności wątroby i w razie ich wystąpienia należy u nich dokonać modyfikacji leczenia dostarlimabem i zastosować kortykosteroidy (patrz punkt 4.2).

Endokrynopatie immunologiczne
U pacjentek otrzymujących dostarlimab obserwowano endokrynopatie immunologiczne, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, zapalenie przysadki mózgowej, cukrzycę typu 1., cukrzycową kwasicę ketonową i niedoczynność nadnerczy (patrz punkt 4.8).

Niedoczynność i nadczynność tarczycy
U pacjentek otrzymujących dostarlimab występowały przypadki immunologicznej niedoczynności i nadczynności tarczycy (w tym zapalenia tarczycy), przy czym niedoczynność tarczycy może się rozwijać po wcześniejszej nadczynności tarczycy. Pacjentki należy obserwować w celu wykrycia nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy przed leczeniem i okresowo w trakcie leczenia, zgodnie ze wskazaniami wynikającymi z oceny klinicznej. Immunologiczną niedoczynność i nadczynność tarczycy (w tym zapalenie tarczycy) należy leczyć w sposób zalecany w punkcie 4.2.

Niedoczynność nadnerczy
U pacjentek otrzymujących dostarlimab występowały przypadki immunologicznej niedoczynności nadnerczy. Pacjentki należy obserwować w celu wykrycia klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych niedoczynności nadnerczy. W przypadku objawowej niedoczynności nadnerczy, pacjentki należy leczyć w sposób zalecany w punkcie 4.2.

Immunologiczne zapalenie nerek
Zastosowanie dostarlimabu może wywoływać immunologiczne zapalenie nerek (patrz punkt 4.8). Pacjentki należy obserwować w celu wykrycia zmian czynności nerek i w razie ich wystąpienia należy u nich dokonać modyfikacji leczenia dostarlimabem i zastosować kortykosteroidy (patrz punkt 4.2).

Wysypka immunologiczna
U pacjentek otrzymujących dostarlimab obserwowano występowanie wysypki immunologicznej, w tym pemfigoidu (patrz punkt 4.8). Pacjentki należy obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych wysypki. Schorzenia przebiegające z nadmiernym złuszczaniem się skóry należy leczyć w sposób zalecany w punkcie 4.2. U pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 opisywano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej nekrolizy naskórka.

Należy zachować ostrożność, gdy rozważa się zastosowanie dostarlimabu u pacjentki, u której wystąpiło w przeszłości ciężkie lub zagrażające życiu skórne działanie niepożądane podczas wcześniejszego leczenia innymi immunostymulującymi lekami przeciwnowotworowymi.

Ból stawów o podłożu immunologicznym
U pacjentek stosujących dostarlimab obserwowano ból stawów o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8). Pacjentki należy obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych bólu stawów. Podejrzenie wystąpienia bólu stawów o podłożu immunologicznym należy potwierdzić i wykluczyć inne przyczyny. Postępowanie powinno obejmować modyfikację leczenia dostarlimabem i podanie kortykosteroidów (patrz punkt 4.2).

Inne immunologiczne działania niepożądane
Ze względu na mechanizm działania dostarlimabu mogą wystąpić inne potencjalnie wynikające z zaburzeń układu immunologicznego działania niepożądane, w tym zdarzenia potencjalnie ciężkie [np. zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mózgu, neuropatia demielinizacyjna (w tym zespół Guillaina-Barrégo), sarkoidoza]. Do istotnych klinicznie immunologicznych działań niepożądanych opisywanych u mniej niż 1% pacjentów stosujących monoterapię dostarlimabem w badaniach klinicznych należą zapalenie mózgu, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, zapalenie trzustki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego i zapalenie błony naczyniowej oka. Pacjentki należy obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych immunologicznych działań niepożądanych i w razie ich wystąpienia należy zastosować leczenie opisane w punkcie 4.2. U pacjentów leczonych inhibitorami PD-1, po wprowadzeniu tych leków do obrotu, obserwowano odrzucanie przeszczepów narządów miąższowych. Leczenie dostarlimabem może powodować zwiększenie ryzyka odrzucenia przeszczepu u biorców przeszczepów narządów miąższowych. U pacjentek z tej grupy należy rozważyć, czy korzyści z leczenia dostarlimabem przeważają nad ryzykiem możliwego odrzucenia przeszczepionego narządu.

Zgon i inne ciężkie powikłania mogą wystąpić u pacjentów poddawanych allogenicznemu przeszczepowi komórek macierzystych (ang. *allogeneic haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) przed i po leczeniu przeciwciałem skierowanym przeciwko PD-1 lub PD-L1. Do powikłań związanych z przeszczepem należą: nadostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease*, GvHD), ostra GvHD, przewlekła GvHD, choroba zarostowa żył wątrobowych po kondycjonowaniu o zmniejszonej intensywności i zespół gorączkowy wymagający podawania steroidów (bez zidentyfikowanej przyczyny zakaźnej). Te powikłania mogą wystąpić pomimo zastosowania leczenia interwencyjnego w okresie pomiędzy hamowaniem PD-1 lub PD-L1, a wykonaniem allogenicznego HSCT. Należy zastosować ścisłą obserwację pacjentki w celu wykrycia objawów wskazujących na powikłania związane z przeszczepem i bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie postępowanie w razie ich wystąpienia. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka

związany z leczeniem przeciwciałem skierowanym przeciwko PD-1 lub PD-L1 przed lub po allogenicznym HSCT.

Reakcje związane z infuzją
Zastosowanie dostarlimabu może wywoływać reakcje związane z infuzją, które mogą być ciężkie (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia ciężkich (stopnia 3.) lub zagrażających życiu (stopnia 4.) reakcji związanych z infuzją należy zatrzymać infuzję i całkowicie zaprzestać leczenia (patrz punkt 4.2).

Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych
Z udziału w badaniu GARNET wykluczono pacjentów spełniających następujące kryteria: ocena stanu sprawności (PS) w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥2; niekontrolowane przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego lub nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; inne nowotwory złośliwe w okresie ostatnich 2 lat; niedobór odporności lub stosowanie leczenia immunosupresyjnego w okresie ostatnich 7 dni; aktywne zakażenie HIV, zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia ogólnego w okresie ostatnich 2 lat, z wyłączeniem hormonalnego leczenia zastępczego; choroba śródmiąższowa płuc w wywiadzie; otrzymanie żywej szczepionki w ciągu ostatnich 14 dni.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 500 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przeciwciała monoklonalne (mAb), takie jak dostarlimab, nie są substratami cytochromu P450 czy aktywnych transporterów substancji. Dostarlimab nie jest cytokiną i jest mało prawdopodobne, aby był modulatorem cytokin. Dodatkowo nie oczekuje się, aby dostarlimab wchodził w interakcje farmakokinetyczne (PK) z drobnocząsteczkowymi substancjami czynnymi. Nie ma dowodów wskazujących na interakcje w wyniku nieswoistego klirensu lub degradacji lizosomalnej w przypadku przeciwciał.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym i antykoncepcja

Istnieje ryzyko związane z podawaniem dostarlimabu kobietom w okresie rozrodczym. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia dostarlimabem i do upływu 4 miesięcy po przyjęciu jego ostatniej dawki.

Ciąża

Brak danych na temat stosowania dostarlimabu u kobiet w ciąży lub są one ograniczone. Na podstawie mechanizmu działania uznaje się, że dostarlimab może wywierać szkodliwe działanie farmakologiczne na płód, gdy podaje się go kobietom w ciąży.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach oceniających wpływ dostarlimabu na reprodukcję i rozwój; jednak hamowanie szlaku PD-1 lub PD-L1 może prowadzić do zwiększenia ryzyka immunologicznego odrzucenia rozwijającego się płodu, prowadzącego do jego obumarcia (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny (IgG4) przenikają przez barierę łożyskową, w związku z czym jako IgG4 dostarlimab może być przekazywany z organizmu matki do organizmu rozwijającego się płodu.

Nie zaleca się stosowania produktu JEMPERLI w czasie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dostarlimab lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i niemowląt.

Nie należy stosować produktu JEMPERLI w okresie karmienia piersią i należy unikać karmienia piersią przez co najmniej 4 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki dostarlimabu.

Płodność

Nie przeprowadzono badań nad wpływem dostarlimabu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt JEMPERLI nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie dostarlimabu wiąże się najczęściej z immunologicznymi działaniami niepożądanymi. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustąpiła po rozpoczęciu właściwego leczenia lub odstawieniu dostarlimabu (patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej).

Dostarlimab w monoterapii

Bezpieczeństwo stosowania dostarlimabu zostało ocenione u 605 pacjentów z EC lub z innymi zaawansowanymi guzami litymi, którzy otrzymywali dostarlimab w monoterapii w badaniu GARNET, w tym u 153 pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym EC z dMMR/MSI-H. Pacjenci otrzymywali dawki 500 mg co 3 tygodnie w pierwszych 4 cyklach, a następnie 1000 mg co 6 tygodni we wszystkich kolejnych cyklach.

U pacjentów z zaawansowanymi lub nawrotowymi guzami litymi (N = 605) najczęstszymi działaniami niepożądanymi (> 10%) były niedokrwistość (28,6%), biegunka (26,0%), nudności (25,8%), wymioty (19,0%), ból stawów (17,0%), świąd (14,2%), wysypka (13,2%), gorączka (12,4%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (11,2%) i niedoczynność tarczycy (11,2%). Całkowicie zaprzestano stosowania produktu JEMPERLI z powodu wystąpienia działań niepożądanych u 38 (6,3%) pacjentów; większość z tych działań stanowiły zdarzenia o podłożu immunologicznym. Działania niepożądane miały charakter ciężki u 11,2% pacjentów; najcięższymi z nich były immunologiczne działania niepożądane (patrz punkt 4.4).

Profil bezpieczeństwa u pacjentek z EC z dMMR/MSI-H biorących udział w badaniu GARNET (N=153) nie różnił się od tego w ogólnej populacji pacjentów poddanych monoterapii i przedstawionego w Tabeli 4.

Dostarlimab w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem

Bezpieczeństwo stosowania dostarlimabu oceniano u 241 pacjentów z pierwotnym zaawansowanym lub nawrotowym EC, którzy otrzymywali dostarlimab w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem w badaniu RUBY. Pacjentki otrzymywały dawki 500 mg dostarlimabu co 3 tygodnie w 6 cyklach, a następnie 1000 mg co 6 tygodni we wszystkich kolejnych cyklach.

U pacjentek z pierwotnym zaawansowanym lub nawrotowym EC (N = 241) najczęstszymi działaniami niepożądanymi (> 10%) były wysypka (22,8%), wysypka plamisto-grudkowa (14,1%), niedoczynność tarczycy (14,1%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (12,9%), zwiększenie

aktywności aminotransferazy asparaginianowej (12,0%), gorączka (12,0%) i suchość skóry (10,4%). Całkowicie zaprzestano stosowania produktu JEMPERLI z powodu wystąpienia działań niepożądanych u 12 (5,0%) pacjentek; większość z tych działań stanowiły zdarzenia o podłożu immunologicznym. Działania niepożądane miały charakter ciężki u 5,8% pacjentek; najcięższymi z nich były immunologiczne działania niepożądane (patrz punkt 4.4).

Profil bezpieczeństwa u pacjentek z EC z dMMR/MSI-H (N=52) biorących udział w badaniu RUBY nie różnił się od tego w ogólnej populacji pacjentek (N=241) i przedstawionego w Tabeli 4.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych dostarlimabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią wymieniono w tabeli 4 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i według częstości występowania. Częstości występowania działań niepożądanych wymienione w kolumnie dotyczącej monoterapii dostarlimabem oparte są na częstości występowania działania niepożądanego z dowolnej przyczyny zaobserwowanego u 605 pacjentów z zaawansowanymi lub nawrotowymi guzami litymi, biorących udział w badaniu GARNET dotyczącym stosowania dostarlimabu w monoterapii, o medianie czasu trwania leczenia wynoszącej 24 tygodnie (zakres: od 1 tygodnia do 229 tygodni). O ile nie zaznaczono inaczej, częstość występowania działań niepożądanych wymienionych w kolumnie dotyczącej dostarlimabu w skojarzeniu z chemioterapią opiera się na częstości występowania zdarzeń niepożądanych z jakiejkolwiek przyczyny zidentyfikowanych u 241 pacjentek z pierwotnym zaawansowanym lub nawrotowym EC z badania RUBY otrzymujących dostarlimab w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem przez medianę czasu trwania leczenia wynoszącą 43 tygodnie (zakres: od 3 do 151 tygodni). Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania dostarlimabu w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem znajdują się w odpowiednich informacjach dotyczących przepisywania skojarzonych produktów.

Działania niepożądane, o których wiadomo, że występują podczas leczenia dostarlimabem w monoterapii lub samą karboplatyną i paklitakselem, mogą wystąpić podczas leczenia tymi produktami leczniczymi w skojarzeniu, nawet jeśli nie zgłaszano takich reakcji w badaniach klinicznych dostarlimabu w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem. Reakcje te wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i według częstości występowania. Kategorie częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4. Działania niepożądane u pacjentów leczonych dostarlimabem

	Dostarlimab w monoterapii	**Dostarlimab w skojarzeniu z chemioterapią**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	Niedokrwistość[a]	
Zaburzenia endokrynologiczne		
Bardzo często	Niedoczynność tarczycy*[b]	Niedoczynność tarczycy[e]
Często	Nadczynność tarczycy*, niedoczynność nadnerczy*	Nadczynność tarczycy, niedoczynność nadnerczy
Niezbyt często	Zapalenie tarczycy*[c], zapalenie przysadki mózgowej[d]	Zapalenie tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Niezbyt często	Cukrzyca typu 1., cukrzycowa kwasica ketonowa	Cukrzyca typu 1.
Zaburzenia układu nerwowego		
Niezbyt często	Zapalenie mózgu, *myasthenia gravis*	Zespół miasteniczny[f]
Zaburzenia oka		
Niezbyt często	Zapalenie błony naczyniowej oka[g]	Zapalenie błony naczyniowej oka
Zaburzenia serca		
Niezbyt często		Zapalenie mięśnia sercowego[h]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Często	Nieinfekcyjne zapalenie płuc*[i]	Nieinfekcyjne zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	Biegunka, nudności, wymioty	
Często	Zapalenie okrężnicy*[j], zapalenie trzustki[k], zapalenie błony śluzowej żołądka	Zapalenie okrężnicy[l]
Niezbyt często	Zapalenie przełyku	Zapalenie trzustki, immunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka[f], zapalenie naczyń przewodu pokarmowego[f]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Często	Zapalenie wątroby*[m]	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	Wysypka*[n], świąd	Wysypka[o], suchość skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	Ból stawów*	
Często	Ból mięśni	
Niezbyt często	Immunologiczne zapalenie stawów, polimialgia reumatyczna, immunologiczne zapalenie mięśni	Immunologiczne zapalenie stawów, zapalenie mięśni[p]
Zaburzenia nerek i układu moczowego		
Niezbyt często	Zapalenie nerek *[q]	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	Gorączka	Gorączka
Często	Dreszcze	
Niezbyt często		Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej[p]
Badania diagnostyczne		
Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz[r]	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy aspartamowej
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Często	Reakcja związana z infuzją*[s]	

[*] Patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”.
[a] W tym niedokrwistość i autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna
[b] W tym niedoczynność tarczycy i autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy
[c] W tym zapalenie tarczycy i autoimmunologiczne zapalenie tarczycy
[d] W tym zapalenie przysadki mózgowej i limfocytowe zapalenie przysadki mózgowej
[e] W tym niedoczynność tarczycy i immunologiczna niedoczynność tarczycy
[f] Obserwowane w trwających zaślepionych badaniach nad dostarlimabem w skojarzeniu; szacowana kategoria częstości występowania
[g] W tym zapalenie błony naczyniowej oka i zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego
[h] W tym zapalenie mięśnia sercowego (w skojarzeniu z chemioterapią) i immunologiczne zapalenie mięśnia sercowego obserwowane w trwających zaślepionych badaniach nad dostarlimabem w skojarzeniu; szacowana kategoria częstości występowania
[i] W tym zapalenie płuc, choroba śródmiąższowa płuc i choroba immunologiczna płuc
[j] W tym zapalenie okrężnicy, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy oraz immunologiczne zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy
[k] W tym zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki
[l] W tym zapalenie okrężnicy (w skojarzeniu z chemioterapią) i zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy obserwowane w trwających badaniach nad dostarlimabem w skojarzeniu
[m] W tym zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i cytoliza hepatocytów
[n] W tym wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, rumień, wysypka plamista, wysypka ze świądem, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowa, rumień wielopostaciowy, toksyczność skórna, wykwity polekowe, toksyczne wykwity skórne, wysypka złuszczająca i pemfigoid
[o] W tym wysypka i wysypka plamisto-grudkowa
[p] Obserwowane w trwającym badaniu nad dostarlimabem w skojarzeniu
[q] W tym zapalenie nerek i cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
[r] W tym zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i hipertransaminazemia
[s] W tym reakcja związana z infuzją oraz nadwrażliwość.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wybrane działania niepożądane opisane poniżej są oparte na danych dotyczących bezpieczeństwa zebranych w połączonej bazie danych zawierającej informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania dostarlimabu w monoterapii u 605 pacjentów z EC lub z innymi zaawansowanymi guzami litymi, którzy wzięli udział w badaniu GARNET. Immunologiczne działania niepożądane zdefiniowano jako zdarzenia stopnia 2. i wyższego; wskaźniki częstości występowania podane poniżej nie obejmują zdarzeń stopnia 1. Zasady postępowania w przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych opisano w punkcie 4.2.

Immunologiczne działania niepożądane (patrz punkt 4.4)

Immunologiczne zapalenie płuc
Immunologiczne zapalenie płuc wystąpiło u 14 (2,3%), w tym zapalenie płuc stopnia 2. (1,3%), stopnia 3. (0,8%) stopnia 4. (0,2%). Immunologiczne zapalenie płuc prowadziło do odstawienia dostarlimabu u 8 (1,3%) pacjentów.

U 11 (78,6%) pacjentów z immunologicznym zapaleniem płuc konieczne było podanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (prednizon ≥40 mg na dobę lub inny lek z tej grupy w równoważnej dawce). Immunologiczne zapalenie płuc ustąpiło u 11 (78,6%) pacjentów.

Immunologiczne zapalenie okrężnicy
Zapalenie okrężnicy wystąpiło u 8 (1,3%) pacjentów, w tym zapalenie okrężnicy stopnia 2. (0,7%) i stopnia 3. (0,7%). Zapalenie okrężnicy nie prowadziło do odstawienia dostarlimabu u żadnego z pacjentów.

U 5 (62,5%) pacjentów konieczne było podanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (prednizon ≥40 mg na dobę lub inny lek z tej grupy w równoważnej dawce). Zapalenie okrężnicy ustąpiło u 5 (62,5%) pacjentów z tym powikłaniem.

Immunologiczne zapalenie wątroby
Zapalenie wątroby wystąpiło u 3 (0,5%) pacjentów, we wszystkich przypadkach było stopnia 3. U 2 pacjentów (66,7%) konieczne było podanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (prednizon ≥40 mg na dobę lub inny lek z tej grupy w równoważnej dawce). Zapalenie wątroby prowadziło do odstawienia dostarlimabu u 1 (0,2%) pacjenta i ustąpiło u 2 z 3 pacjentów.

Endokrynopatie immunologiczne
Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 46 (7,6%) pacjentów, we wszystkich przypadkach była stopnia 2. Niedoczynność tarczycy nie prowadziła do odstawienia dostarlimabu i ustąpiła u 17 (37,0%) pacjentów.

Nadczynność tarczycy wystąpiła u 14 (2,3%) pacjentów, w tym stopnia 2. (2,1%) i stopnia 3. (0,2%). Niedoczynność tarczycy nie prowadziła do odstawienia dostarlimabu i ustąpiła u 10 (71,4%) pacjentów.

Zapalenie tarczycy wystąpiło u 3 (0,5%) pacjentów, we wszystkich przypadkach było stopnia 2. W żadnym przypadku zapalenie tarczycy nie ustąpiło; nie przerwano leczenia dostarlimabem z powodu zapalenia tarczycy.

Niewydolność nadnerczy wystąpiła u 7 (1,2%) pacjentów, w tym stopnia 2. (0,5%) i stopnia 3. (0,7%). Niewydolność nadnerczy doprowadziła do odstawienia dostarlimabu u 1 (0,2%) pacjenta i ustąpiła u 4 (57,1%) pacjentów.

Immunologiczne zapalenie nerek
Zapalenie nerek, w tym cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, wystąpiło u 3 (0,5%) pacjentów; we wszystkich przypadkach było stopnia 2. U 2 (66,7%) pacjentów z zapaleniem nerek konieczne było podanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (prednizon ≥40 mg na dobę lub inny lek z tej grupy w równoważnej dawce). Zapalenie nerek doprowadziło do odstawienia dostarlimabu u 1 (0,2%) pacjenta i ustąpiło u wszystkich pacjentów.

Wysypka immunologiczna
Wysypka immunologiczna (wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka plamista, wysypka ze świądem, pemfigoid, wykwity polekowe, toksyczność skórna, toksyczne wykwity skórne) wystąpiła u 31 (5,1%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 9 (1,5%) pacjentów otrzymujących dostarlimab. Mediana czasu do pojawienia się wysypki wynosiła 57 dni (zakres od 2 dni do 1485 dni). U 9 (29,0%) pacjentów z wysypką konieczne było podanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (prednizon ≥40 mg na dobę lub inny lek z tej grupy w równoważnej dawce). Wysypka prowadziła do odstawienia dostarlimabu u 1 (0,2%) pacjenta i ustąpiła u 24 (77,4%) pacjentów.

Ból stawów o podłożu immunologicznym
Ból stawów o podłożu immunologicznym wystąpił u 34 (5,6%) pacjentów. Ból stawów o podłożu immunologicznym stopnia 3. obserwowano u 5 (0,8%) pacjentów przyjmujących dostarlimab. Mediana czasu do wystąpienia bólu stawów o podłożu immunologicznym wynosiła 94,5 dnia (zakres od 1 dnia do 840 dni). Zastosowanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (prednizonu ≥ 40 mg na dobę lub innego leku z tej grupy w równoważnej dawce) wymagane było u 3 (8,8%) pacjentów, u których wystąpił ból stawów. Ból stawów prowadził do zaprzestania leczenia dostarlimabem u 1 (0,2%) pacjenta i ustąpił u 19 (55,9%) pacjentów.

Reakcje związane z infuzją
Reakcje związane z infuzją, w tym reakcje nadwrażliwości, wystąpiły u 6 (1,0%) pacjentów, w tym reakcje związane z infuzją stopnia 2. (0,3%) i stopnia 3. (0,2%). U wszystkich pacjentów reakcja związana z infuzją ustąpiła.

Efekty klasy inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego

Podczas leczenia innymi inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego, zgłaszano przypadki następujących działań niepożądanych, które mogą także wystąpić podczas leczenia dostarlimabem: celiakia; zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki.

Immunogenność
Oznaczenia miana przeciwciał przeciwlekowych (ang. *anti-drug antibodies*, ADA) w badaniu GARNET wykonano u 315 pacjentów, którzy otrzymywali dostarlimab. Częstość pojawiania się ADA w trakcie leczenia dostarlimabem wynosiła 2,5%. Przeciwciała neutralizujące zostały wykryte u 1,3% pacjentów. Jednoczesne podawanie z karboplatyną i paklitakselem nie wpływało na immunogenność dostarlimabu. W badaniu RUBY spośród 225 pacjentek leczonych dostarlimabem w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem, i u których oceniano obecność ADA, nie stwierdzono przypadków obecności ADA ani przeciwciał neutralizujących w trakcie leczenia dostarlimabem. Wśród pacjentów, u których pojawiły się ADA, nie stwierdzono zmiany profilu bezpieczeństwa lub skuteczności.

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 605 pacjentów leczonych dostarlimabem w monoterapii, 51,6% było w wieku poniżej 65 lat, 36,9% było w wieku od 65 do poniżej 75 lat, a 11,5% było w wieku 75 lat lub starszych. Ogólnie nie zaobserwowano różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat), a pacjentami młodszymi (< 65 lat).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W razie podejrzenia przedawkowania, pacjentkę należy obserwować w celu wykrycia objawów podmiotowych lub przedmiotowych działań niepożądanych i w razie ich wystąpienia zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciało lek. Kod ATC: L01FF07

Mechanizm działania

Dostarlimab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (mAb) izotypu IgG4, które wiąże się z receptorami PD-1 i hamuje interakcję polegającą na wiązaniu się ze swymi ligandami PD-L1 i PD-L2. Hamowanie odpowiedzi immunologicznej związanej ze szlakiem PD-1 prowadzi do reaktywacji czynności limfocytów T, takich jak proliferacja, produkcja cytokin i aktywność cytotoksyczna. Dostarlimab nasila odpowiedź ze strony limfocytów T, w tym przeciwnowotworowe reakcje immunologiczne, poprzez hamowanie wiązania ligandów PD-L1 i PD-L2 z receptorem PD-1. W badaniach na modelach myszy syngenicznych hamowanie czynności PD-1 prowadziło do zmniejszonego wzrostu nowotworów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

RUBY: Randomizowane kontrolowane badanie dostarlimabu w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnym zaawansowanym lub nawrotowym EC

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dostarlimabu w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy 3 przeprowadzonym u pacjentek z pierwotnym zaawansowanym lub nawrotowym EC.

Pacjentki przydzielono losowo (1:1) do grupy otrzymującej dostarlimab w dawce 500 mg plus karboplatynę AUC 5 mg/ml/min i paklitaksel w dawce 175 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie w pierwszych 6 cyklach, a następnie dostarlimab w dawce 1000 mg co 6 tygodni (n = 245) lub placebo w skojarzeniu z karboplatyną AUC 5 mg/ml/min i paklitakselem w dawce 175 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie w pierwszych 6 cyklach, a następnie placebo co 6 tygodni (n = 249). Randomizację stratyfikowano według statusu MMR/MSI, wcześniejszej zewnętrznej radioterapii miednicy i statusu choroby (nawrotowym, pierwotnym stadium III lub pierwotnym stadium IV). Leczenie kontynuowano przez okres do 3 lat lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, progresji choroby lub decyzji badacza. Stan guza oceniano co 6 tygodni do tygodnia 25., co 9 tygodni do tygodnia 52., a następnie co 12 tygodni. Po upływie mediany czasu obserwacji wynoszącej 30 miesięcy, 6 z 53 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej dostarlimab w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem otrzymywało leczenie przez >3 lat (data graniczna 01 marca 2023 r.).

Kluczowymi kryteriami kwalifikacji do badania były: pierwotna choroba z III lub IV stopniem zaawansowania klinicznego wg Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (ang. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*, FIGO)., w tym choroba stopnia IIIA do IIIC1 dająca się ocenić lub zmierzyć według RECIST v.1.1, mięsakorak stopnia IIIC1, histologia jasnokomórkowa, surowicza lub mieszana (zawierająca ≥10% mięsakoraka, z histologią jasnokomórkową lub surowiczą) niezależnie od możliwości oceny lub zmierzenia choroby w obrazowaniu, Stopień IIIC2 lub stopień IV choroby niezależnie od możliwości oceny lub zmierzenia choroby. W badaniu uczestniczyły również pacjentki z pierwszym nawrotowym EC z niskim potencjałem wyleczenia za pomocą radioterapii lub zabiegu chirurgicznego lub ich skojarzenia, w tym pacjentki, które miały pierwszy nawrót choroby i nie otrzymały wcześniej przeciwnowotworowego leczenia ogólnoustrojowego lub które otrzymały wcześniej neoadjuwantową/uzupełniającą ogólnoustrojową terapię przeciwnowotworową i miały nawrót lub progresję choroby ≥6 miesięcy po zakończeniu leczenia (pierwszy nawrót). Wcześniejsza radioterapia nie była dozwolona w ciągu 21 dni od badania leczenia, z wyjątkiem radioterapii paliatywnej, która była dozwolona w ciągu 1 tygodnia od badania.

Pierwszorzędowymi punktami oceny skuteczności były przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badacza zgodnie z RECIST v1.1 u pacjentek z pierwotnym zaawansowanym lub nawrotowym EC dMMR/MSI-H oraz u wszystkich pacjentek (całkowita populacja ITT) z pierwotnym zaawansowanym lub nawrotowym EC, oraz przeżycie całkowite (OS) u wszystkich pacjentek (całkowita populacja ITT) z pierwotnym zaawansowanym lub nawrotowym EC.

Łącznie 118 pacjentek z EC z dMMR/MSI-H oceniano pod kątem skuteczności w badaniu RUBY. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka były następujące: mediana wieku 64 lata (34% w wieku od 65 do 74 lat i 15% w wieku 75 lat lub starszych); 85% rasy białej, 9% rasy czarnej, 2% rasy żółtej; PS wg ECOG 0 (57%) lub 1 (43%); choroba pierwotna stopnia III 21%, choroba pierwotna stopnia IV 30%, nawrotowy EC 49%; rak endometrioidalny 85%, rak mieszany 5%, mięsakorak 4%, rak surowiczy 2%, inne 4%; i wcześniejsza operacja 92%, wcześniejsza radioterapia (35%), wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa (14%).

Identyfikację statusu guza dMMR/MSI-H określono prospektywnie na podstawie testów lokalnych (IHC, PCR lub NGS) lub testów centralnych (IHC), gdy nie były dostępne wyniki lokalne.

Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 5 i Wykresie 1. Wszystkie punkty końcowe przedstawiono w pierwotnej analizie PFS z medianą czasu obserwacji wynoszącą 25 miesięcy. Wyniki

OS są oparte na pierwszej tymczasowej analizie OS. Badanie RUBY wykazało statystycznie istotną poprawę PFS u pacjentek randomizowanych do grupy otrzymującej dostarlimab w skojarzeniu z karboplatyną-paklitakselem w porównaniu z placebo i karboplatyną-paklitakselem.

Tabela 5: Wyniki skuteczności w badaniu RUBY u pacjentek z EC z dMMR/MSI-H

Punkt końcowy	**Dostarlimab + karboplatyna-paklitaksel (N=53)**[a]	**Placebo + karboplatyna-paklitaksel (N=65)**[a]
Przeżycie bez progresji (PFS)		
Mediana w miesiącach (95% CI)[b]	Nie osiągnięta	7,7 (5,6; 9,7)
Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie	19 (35,8)	47 (72,3)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[c]	0,28 (0,16; 0,50)	
wartość p[b]	<0,0001	
Przeżycie całkowite (OS)[d]		
Mediana w miesiącach	Nie osiągnięta	Nie osiągnięta
Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie	7 (13,2)	24 (36,9)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[c]	0,30 (0.13; 0,70)	

CI: Przedział ufności

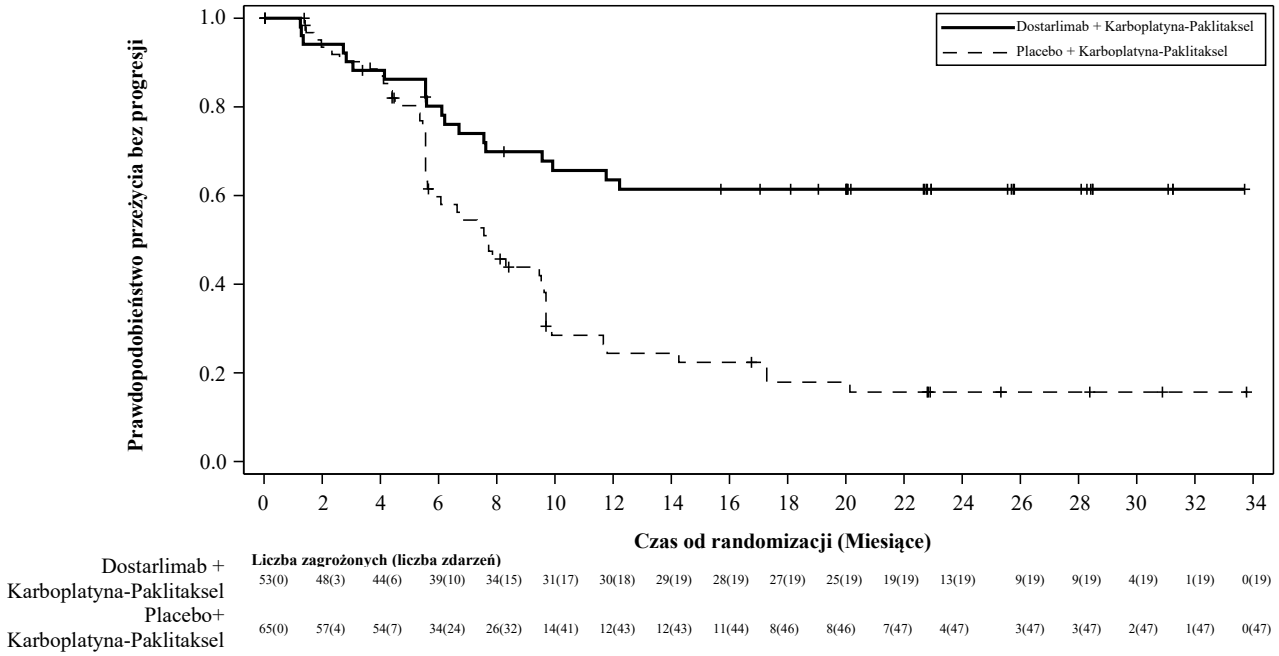
[a] Dane dotyczące skuteczności po medianie okresu obserwacji wynoszącej 25 miesięcy (data graniczna 28.08.2022).

[b] Jednoczynnikowa wartość p na podstawie stratyfikowanego testu log-rank.

[c] Na podstawie modelu regresji Coxa.

[d] Nieistotne statystycznie, ponieważ nie przeprowadzono testowania hipotez dotyczących całkowitego przeżycia w populacji dMMR/MSI-H.

Wykres 1: Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji według oceny badacza u pacjentek z EC dMMR/MSI-H (badanie RUBY)



GARNET: dorosłe pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym EC dMMR/MSI-H, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po zastosowaniu schematu leczenia zawierającego pochodną platyny

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dostarlimabu w monoterapii oceniano w badaniu GARNET, wieloośrodkowym, niekontrolowanym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby w kilku równoległych kohortach. W badaniu GARNET uwzględniono kohorty z poszerzoną oceną leku u pacjentów z nawrotowymi lub zaawansowanymi guzami litymi, u których dostępne były ograniczone możliwości leczenia. Do kohorty A1 włączono pacjentki z rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę.

Pacjentki te otrzymywały dostarlimab w dawce 500 mg co 3 tygodnie w pierwszych 4 cyklach, a następnie 1000 mg co 6 tygodni. Leczenie kontynuowano do chwili wystąpienia niedającej się zaakceptować toksyczności lub progresji choroby przez okres do 2 lat.

Głównymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR) i czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) na podstawie niezależnej centralnej analizy radiologicznej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. *blinded independent central radiologists review*, BICR) według kryteriów oceny odpowiedzi ze strony guzów litych (ang. *response evaluation criteria in solid tumours*, RECIST) w wersji 1.1. Populację oceny skuteczności zdefiniowano jako pacjentki z mierzalną chorobą wg BICR przed rozpoczęciem leczenia, które poddano minimum 24 tygodniom obserwacji lub obserwacji krótszej niż 24 tygodnie i u których zaprzestano leczenia z powodu działań niepożądanych lub progresji choroby.

W badaniu GARNET łącznie 143 pacjentek z rakiem endometrium z dMMR/MSI-H poddano ocenie skuteczności.

Charakterystyka początkowa tych 143 pacjentek była następująca: mediana wieku wynosiła 65 lata (52% w wieku 65 lat lub starszych); 77% rasy białej, 3,5% rasy żółtej, 2,8% rasy czarnej, PS w skali ECOG wynosił 0 (39%) lub 1 (61%). W chwili postawienia rozpoznania 21% pacjentek z rakiem endometrium z dMMR/MSI-H miało IV stopień zaawansowania klinicznego choroby wg FIGO. W chwili przystąpienia do badania (najnowszy stopień zaawansowania klinicznego wg FIGO) 67% pacjentek miało IV stopień zaawansowania wg FIGO. Mediana liczby wcześniejszych zastosowanych linii leczenia wynosiła jeden: 63% pacjentek miało wcześniej zastosowaną jedną linię leczenia, 37% miało wcześnie dwie lub więcej linii leczenia. Czterdzieści dziewięć pacjentek (34%) otrzymywało leczenie wyłącznie w ramach leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego przed wzięciem udziału w badaniu.

Status dMMR/MSI-H nowotworu ustalano prospektywnie, na podstawie badań diagnostycznych wykonywanych lokalnie. Do wykrywania ekspresji dMMR/MSI-H w materiale pobranym z guza wykorzystywano badania diagnostyczne (IHC, PCR lub NGS) dostępne lokalnie w ośrodkach. W większości ośrodków zastosowano metodę IHC, która była najczęstszym dostępnym badaniem diagnostycznym.

W Tabeli 4. uwzględniono dane dotyczące skuteczności leczenia u 143 pacjentek. Mediana ogólnego czasu leczenia w tygodniach wynosiła 34 (zakres od 2 do 220). Dwadzieścia cztery procent pacjentek, otrzymujących jakąkolwiek ilość dostarlimabu, otrzymywało leczenie przez okres >102 tygodni (2 lata).

Tabela 6: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu GARNET u pacjentek z EC z dMMR/MSI-H

Punkt końcowy	**Wynik (N=143)**[a]
Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR)	
ORR n (%) (95% CI)	65 (45,5) (37,1; 54,0)
Odsetek odpowiedzi całkowitych n (%)	23 (16,1)
Odsetek odpowiedzi częściowych n (%)	42 (29,4)
Czas trwania odpowiedzi (DOR)[b]	
Mediana w miesiącach	Nie osiągnięty
Pacjentki z długością leczenia ≥12 miesięcy, n (%)	52 (80,0)
Pacjentki z długością leczenia ≥24 miesiące, n (%)	29 (44,6)
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)[c]	
DCR n (%) (95% CI)	86 (60,1) (51,6; 68,2)

CI: Przedział ufności

[a] Dane dotyczące skuteczności przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 27,6 miesiąca (data graniczna 01 listopada 2021 r.)

[b] Pacjentki z całkowitą lub częściową odpowiedzią.

[c] Obejmuje pacjentki z całkowitą odpowiedzią, częściową odpowiedzią i stabilną chorobą przez co najmniej 12 tygodni.

Skuteczność a status PD-L1

Działanie kliniczne obserwowano niezależnie od łącznego wyniku pozytywnego (ang. *Combined Positive Score,* CPS) ekspresji PD-L1 w obrębie guza oznaczonego metodą IHC. Związek pomiędzy statusem PD-L1 a skutecznością był analizowany *post-hoc* u pacjentek z dostępnymi próbkami tkankowymi (N = 81) w populacji oceny skuteczności z kohorty A1 w badaniu GARNET, z przyjęciem 1 marca 2020 r. za datę graniczną zbierania danych. Wśród 23 pacjentek z CPS PD-L1 <1% ORR wynosił 30,4% (7/23, 95% CI: 13,2; 52,9), a wśród 58 pacjentek z CPS PD-L1 ≥1% ORR wynosił 55,2% (32/58, 95% CI 41,5; 68,3).

Pacjenci w podeszłym wieku

Wśród 108 pacjentek leczonych dostarlimabem w populacji badania GARNET dotyczącego skuteczności, 50,0% było w wieku powyżej 65 lat.

W populacji pacjentów w podeszłym wieku uzyskano spójne wyniki: wartość ORR na podstawie BICR (95% CI) wyniosła 42,6% (29,2%; 56,8%) u pacjentów w wieku ≥ 65 lat.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek przedstawienia wyników badań dostarlimabu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu wszystkich rozpatrywanych stanów chorobowych, w tym z kategorii nowotworów złośliwych, z wyjątkiem nowotworów układu krwiotwórczego i tkanki limfoidalnej (patrz punkt 4.2 – informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka (PK) dostarlimabu oceniano przy jego zastosowaniu w monoterapii oraz po podaniu w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem.

Dostarlimab stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem scharakteryzowano na podstawie populacyjnej analizy PK u 869 pacjentów z różnymi guzami litymi,

w tym u 546 pacjentek z rakiem endometrium. Dostarlimab podawany w monoterapii w zalecanej dawce terapeutycznej (500 mg podawane dożylnie co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie 1000 mg co 6 tygodni) lub w zalecanej dawce w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem (500 mg podawane dożylnie co 3 tygodnie w pierwszych 6 cyklach a następnie 1000 mg co 6 tygodni) wykazuje w przybliżeniu dwukrotną kumulację (C_{min}), co odpowiada jego okresowi półtrwania w fazie końcowej ($t_{1/2}$). Ekspozycja na dostarlimab stosowany w monoterapii i (lub) w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem była podobna.

Wchłanianie

Dostarlimab jest podawany drogą dożylną, dlatego szacowanie wielkości wchłaniania go nie dotyczy.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji dostarlimabu w stanie stacjonarnym wynosi około 5,8 l (CV% 14,9%).

Metabolizm

Dostarlimab jest leczniczym mAb klasy IgG4, które powinno być katabolizowane do mniejszych peptydów, aminokwasów i niewielkich węglowodanów przez lizosomy w mechanizmie endocytozy fazy płynnej lub endocytozy receptorowej. Produkty jego rozkładu są eliminowane drogą wydalania przez nerki lub zwracane do puli składników odżywczych bez wywarcia działań biologicznych.

Eliminacja

Średni klirens wynosi 0,007 l/h (CV% 30,2%) w stanie stacjonarnym. W stanie stacjonarnym $t_{1/2}$ wynosi 23,2 dnia (CV% 20,8%).

Oszacowano, że klirens dostarlimabu jest o 7,8% mniejszy w przypadku jednoczesnego podawania z karboplatyną i paklitakselem. Nie stwierdzono znaczącego wpływu na ekspozycję na dostarlimab.

Liniowość/nieliniowość

Zarówno wielkość ekspozycji (zarówno stężenie maksymalne [C_{max}], jak i pole pod krzywą zależności stężenia od czasu [$AUC_{0\text{-}tau}$] i [$AUC_{0\text{-}inf}$]) były w przybliżeniu proporcjonalne do dawki.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W ocenie zależności skuteczności i bezpieczeństwa od ekspozycji nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic skuteczności i bezpieczeństwa, gdy podwojono ekspozycję na dostarlimab. Podczas stosowania leku według zalecanego schematu dawkowania utrzymywano pełne wysycenie receptorów, co mierzono na podstawie bezpośredniego związania z PD-1, jak i funkcjonalnego badania diagnostycznego produkcji interleukiny 2 (IL-2).

Szczególne grupy pacjentów

W analizie populacyjnej danych PK uzyskanych u pacjentów stwierdzono, że wiek (zakres: od 24 do 86 lat), płeć lub rasa, pochodzenie etniczne czy typ nowotworu nie mają istotnego klinicznie wpływu na klirens dostarlimabu.

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek oceniano na podstawie szacunkowego klirensu kreatyniny [CL_{CR} ml/min] (norma: $CL_{CR} \geq 90$ ml/min, n = 305; łagodne zaburzenia czynności nerek: CL_{CR} = 60-89 ml/min, n = 397; umiarkowane zaburzenia czynności nerek: CL_{CR} = 30-59 ml/min, n = 164; ciężkie zaburzenia czynności nerek: CL_{CR} = 15-29 ml/min, n = 3 i schyłkowa niewydolność nerek (ang. end stage renal disease, ESRD: $CL_{CR} < 5$ ml/min, n = 1). Wpływ zaburzeń czynności nerek na klirens dostarlimabu

oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic klirensu dostarlimabu pomiędzy pacjentami z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek a pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są ograniczone.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby oceniano według kryteriów ich oceny opracowanych przez amerykański Narodowy Instytut Raka (ang. *National Cancer Institute*), na podstawie stężenia bilirubiny całkowitej i aktywności AspAT (norma: bilirubina całkowita (TB) i AspAT <górna granica normy (GGN), n = 772; łagodne zaburzenia czynności wątroby: TB > GGN do 1,5 GGN lub AspAT >GGN, n = 92; umiarkowane zaburzenia czynności wątroby: TB > 1,5-3 GGN, dowolna wartość AspAT, n = 5). Wpływ zaburzeń czynności wątroby na klirens dostarlimabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic klirensu dostarlimabu pomiędzy pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek a pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone i nie są dostępne dane na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie wskazują na występowanie szczególnego zagrożenia dla człowieka, na podstawie badań toksyczności dawek wielokrotnych trwających do 3 miesięcy na małpach cynomolgus. Nie przeprowadzono badań oceniających potencjalne działanie rakotwórcze lub genotoksyczne dostarlimabu. Nie prowadzono badań na zwierzętach dotyczących toksycznego wpływu dostarlimabu na reprodukcję i rozwój. W badaniach na modelach mysich wykazano, że hamowanie szlaku sygnałowego PD-L1 powoduje zaburzenie tolerancji płodu i prowadzi do zwiększenia częstości utraty ciąż. Wyniki te wskazują, że podawanie dostarlimabu u kobiet w ciąży niesie potencjalne ryzyko szkodliwego działania na płód, w tym zwiększenia częstości poronień lub martwych urodzeń.

W trwających 1 i 3 miesiące badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych przeprowadzonych u małp, nie zaobserwowano istotnego wpływu produktu na męskie i żeńskie narządy rozrodcze. Wyniki te mogą jednak nie być reprezentatywne dla wszystkich możliwych zagrożeń klinicznych ze względu na niedojrzałość układu rozrodczego u zwierząt użytych do tych badań. Z tego względu toksyczny wpływ produktu na płodność pozostaje nieznany.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Trójsodowy cytrynian dwuwodny
Kwas cytrynowy jednowodny
L-argininy chlorowodorek
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata.

Po rozcieńczeniu

Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, wykazano jego chemiczną i fizyczną stabilność przez 24 godziny podczas przechowywania w temperaturze 2 ºC – 8 ºC i przez 6 godzin podczas przechowywania w temperaturze pokojowej (do 25 ºC) od chwili przygotowania i rozcieńczenia do zakończenia podawania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 ºC – 8 ºC).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka 10 ml z przezroczystego szkła borokrzemowego typu I, z szarym korkiem z elastomeru chlorobutylowego laminowanym fluoropolimerem, uszczelnionym odchylanym kapslem aluminiowym, zawierająca 500 mg dostarlimabu.

Każde pudełko tekturowe zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie i rozcieńczanie

Produkty lecznicze podawane pozajelitowo należy sprawdzić wizualnie przed podaniem w celu wykrycia obecności cząstek stałych lub zmian barwy. Produkt leczniczy JEMPERLI jest lekko opalizującym, bezbarwnym lub żółtym roztworem. Wyrzucić fiolkę w razie obecności widocznych cząstek.

Produkt leczniczy JEMPERLI jest kompatybilny z workiem do infuzji dożylnych wykonanym z polichlorku winylu (PVC) z lub bez ftalanu di(2-etyloheksylu) (DEHP), octanu etylenowo-winylowego, polietylenu (PE), polipropylenu (PP) lub mieszanki poliolefin (PP + PE) oraz ze strzykawką wykonaną z PP.

W celu podania dawki 500 mg, pobrać 10 ml produktu leczniczego JEMPERLI z fiolki i przenieść je do worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Ostateczne stężenie rozcieńczonego roztworu powinno wynosić od 2 mg/ml do 10 mg/ml. Całkowita objętość roztworu do infuzji nie może przekraczać 250 ml. Może to wymagać pobrania pewnej objętości rozcieńczalnika z worka infuzyjnego przed dodaniem do niego takiej samej objętości produktu leczniczego JEMPERLI.

- Na przykład, jeśli przygotowywana jest dawka 500 mg w worku infuzyjnym o pojemności 250 ml, osiągnięcie stężenia 2 mg/ml wymaga pobrania 10 ml rozcieńczalnika z worka infuzyjnego o pojemności 250 ml. Następnie 10 ml produktu leczniczego JEMPERLI zostanie pobrane z fiolki i przeniesione do worka infuzyjnego.

W celu podania dawki 1000 mg, pobrać po 10 ml produktu leczniczego JEMPERLI z każdej z dwóch fiolek (razem pobrać 20 ml) i przenieść je do worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Ostateczne stężenie rozcieńczonego roztworu powinno wynosić od 4 mg/ml do 10 mg/ml. Całkowita objętość roztworu do infuzji nie może przekraczać 250 ml. Może to wymagać pobrania pewnej objętości rozcieńczalnika z worka infuzyjnego przed dodaniem do niego takiej samej objętości produktu leczniczego JEMPERLI.

- Na przykład, jeśli przygotowywana jest dawka 1000 mg w worku infuzyjnym o pojemności 250 ml, osiągnięcie stężenia 4 mg/ml wymaga pobrania 20 ml rozcieńczalnika z worka infuzyjnego o pojemności 250 ml. Następnie 10 ml produktu leczniczego JEMPERLI zostanie pobrane z każdej z dwóch fiolek (razem 20 ml) i przeniesione do worka infuzyjnego.

Zmieszać rozcieńczony roztwór poprzez delikatne obracanie workiem. Nie wstrząsać przygotowanym workiem infuzyjnym. Wszelkie niewykorzystane pozostałości produktu w fiolce należy wyrzucić.

Przechowywanie

W celu ochrony przed światłem produkt należy przechowywać w oryginalnym pudełku tekturowym do chwili przygotowania do podania. Przygotowaną dawkę można przechowywać albo:

- w temperaturze pokojowej do 25 ºC przez nie dłużej niż 6 godzin od momentu rozcieńczenia do zakończenia podawania wlewu, albo
- w lodówce w temperaturze od 2 ºC do 8 ºC przez nie dłużej niż 24 godziny od momentu rozcieńczenia do zakończenia podawania wlewu. W razie przechowywania w lodówce, rozcieńczony roztwór należy doprowadzić przed podaniem do temperatury pokojowej.

Podawanie

Produkt leczniczy JEMPERLI powinien być podawany przez fachowy personel medyczny jako trwająca 30 minut infuzja dożylna z zastosowaniem pompy infuzyjnej. Rurki powinny być wykonane z PVC, silikonu utwardzonego platyną lub PP; okucia wykonane z PVC lub poliwęglanu i igły wykonane ze stali nierdzewnej. Podczas podawania produktu leczniczego JEMPERLI musi być stosowany wbudowany filtr polieterosulfonowy (PES) o średnicy porów 0,22 lub 0,2 mikrometra.

Produktu leczniczego JEMPERLI nie wolno podawać w postaci jednorazowego wstrzyknięcia lub szybkiego wstrzyknięcia dożylnego.

Nie należy podawać równocześnie innych produktów leczniczych przez ten sam zestaw infuzyjny.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1538/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwietnia 2021
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 lutego 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania, zawierający środki określone w odrębnych przepisach (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem na rynek produktu leczniczego JEMPERLI (dostarlimab) w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi uzgodnić treść i formę programu edukacyjnego z właściwymi władzami krajowymi.

Program edukacyjny ma na celu zwiększenie świadomości pacjentów na temat objawów podmiotowych i przedmiotowych potencjalnych immunologicznych działań niepożądanych związanych z leczeniem dostarlimabem.

W każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy JEMPERLI jest wprowadzony na rynek, podmiot odpowiedzialny zapewni całemu fachowemu personelowi medycznemu, który będzie przepisywać ten produkt leczniczy, następujący pakiet edukacyjny:

- Karta pacjentki

Karta pacjentki musi zawierać następujące podstawowe informacje:

- opis głównych objawów podmiotowych i przedmiotowych immunologicznych działań niepożądanych;
- omówienie znaczenia natychmiastowego zawiadomienia lekarza prowadzącego i (lub) pielęgniarki, jeśli wystąpią nowe objawy lub dojdzie do pogorszenia istniejących objawów, oraz znaczenia niepodejmowania prób samodzielnego ich leczenia;
- znaczenie noszenia ze sobą „Karty pacjentki” przez cały czas i okazywania jej podczas wszystkich wizyt medycznych u pracowników ochrony zdrowia innych niż osoba przepisująca lek (np. świadczących usługi medycyny ratunkowej);
- dane kontaktowe osoby przepisującej produkt leczniczy JEMPERLI oraz informację ostrzegawczą dla pracowników ochrony zdrowia, że przez cały czas, również podczas występowania sytuacji nagłej, pacjent stosuje produkt leczniczy JEMPERLI.

- **Obowiązek przeprowadzenia działań po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona w określonym terminie następujące działania:

Opis	**Termin**
Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (PAES): w celu dalszego scharakteryzowania skuteczności dostarlimabu w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentek z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną z pierwotnym zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium i które kwalifikują się do terapii ogólnoustrojowej, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki końcowej analizy OS RUBY część 1 – Złożenie Raport końcowego z badania:	30 czerwca 2029

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

JEMPERLI 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
dostarlimab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka z 10 ml jałowego koncentratu zawiera 500 mg dostarlimabu.
Każdy ml jałowego koncentratu zawiera 50 mg dostarlimabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: trójsodowy cytrynian dwuwodny; kwas cytrynowy jednowodny; L-argininy chlorowodorek; sodu chlorek; polisorbat 80; woda do wstrzykiwań.
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka 10 ml (500 mg)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylne.
Tylko do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
W celu uzyskania informacji dotyczących okresu ważności po rozcieńczeniu należy zapoznać się z treścią ulotki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Dublin 24
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1538/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA FIOLKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

JEMPERLI 500 mg jałowy koncentrat
dostarlimab
IV

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

10 ml (500 mg)

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

JEMPERLI 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
dostarlimab

▼Niniejszy lek będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Pacjent może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed przyjęciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz przekaże pacjentce „Kartę pacjentki". Należy nosić ją przy sobie w trakcie leczenia lekiem JEMPERLI.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjentki wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek JEMPERLI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku JEMPERLI
3. Jak jest podawany lek JEMPERLI
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek JEMPERLI
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek JEMPERLI i w jakim celu się go stosuje

JEMPERLI jest lekiem zawierającym substancję czynną dostarlimab, który jest *przeciwciałem monoklonalnym*, czyli rodzajem białka, które ma na celu rozpoznawać i łączyć się ze specyficzną substancją występującą w organizmie.

Działanie leku JEMPERLI polega na wspomaganiu układu odpornościowego w zwalczaniu nowotworu.

Lek JEMPERLI stosuje się u dorosłych pacjentek w leczeniu nowotworu zwanego *rakiem endometrium* (rak błony śluzowej wyścielającej macicę). Podaje się go wtedy, gdy rak się rozprzestrzenił lub gdy nie można go usunąć operacyjnie i jednocześnie doszło do postępu choroby podczas wcześniejszego leczenia lub po jego zakończeniu.

Lek JEMPERLI może być podawany z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Ważne jest, aby przeczytać także ulotki dołączone do opakowania innych leków przeciwnowotworowych, które pacjentka może otrzymywać. W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących tych leków należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku JEMPERLI

Pacjentka nie powinna otrzymać leku JEMPERLI:
- jeśli ma uczulenie na dostarlimab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Pacjentka powinna skonsultować się z lekarzem prowadzącym lub pielęgniarką przed otrzymaniem leku JEMPERLI, jeśli ma:

- zaburzenia układu immunologicznego;
- chorobę płuc lub problemy z oddychaniem;
- problemy z wątrobą lub nerkami;
- nasiloną wysypkę;
- jakiekolwiek inne problemy natury medycznej.

Objawy, na które należy zwrócić uwagę
Lek JEMPERLI może powodować ciężkie działania niepożądane, które mogą niekiedy zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Te działania niepożądane mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia lub nawet po jego zakończeniu. W tym samym czasie może wystąpić więcej niż jedno działanie niepożądane.

Pacjentka powinna znać możliwe objawy, aby lekarz prowadzący mógł w razie potrzeby zastosować odpowiednie leczenie.

➔ **Należy zapoznać się z informacjami** w części „Objawy ciężkich działań niepożądanych" w punkcie 4. Jeśli pacjentka ma jakiekolwiek pytania lub obawy, powinna porozmawiać z lekarzem prowadzącym lub pielęgniarką.

Dzieci i młodzież
Leku JEMPERLI nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek JEMPERLI a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjentka planuje przyjmować.

Niektóre leki mogą zaburzać działanie leku JEMPERLI:
- leki osłabiające funkcjonowanie układu immunologicznego – na przykład *kortykosteroidy*, takie jak prednizon.

➔ **Należy powiedzieć lekarzowi** w przypadku stosowania któregokolwiek z tych leków.

Jednakże podczas stosowania leku JEMPERLI, lekarz prowadzący może podać pacjentce kortykosteroidy, aby złagodzić ewentualne działania niepożądane.

Ciąża
- **Kobietom w ciąży nie wolno podawać leku JEMPERLI**, chyba że lekarz prowadzący wyraźnie zaleci jego stosowanie.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza prowadzącego przed otrzymaniem tego leku.
- JEMPERLI może wywierać szkodliwy wpływ lub spowodować śmierć nienarodzonego dziecka.
- Kobieta, która może zajść w ciążę, musi stosować skuteczną **antykoncepcję** w czasie leczenia lekiem JEMPERLI oraz przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu jego ostatniej dawki.

Karmienie piersią
- Jeśli pacjentka karmi piersią, **powinna poradzić się lekarza prowadzącego** przed otrzymaniem tego leku.
- **Nie wolno karmić piersią** w trakcie leczenia i przez co najmniej 4 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki leku JEMPERLI.
- Nie wiadomo, czy substancja czynna leku JEMPERLI przenika do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek JEMPERLI nie powinien wywierać wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, jednak jeśli u pacjentki wystąpią działania niepożądane zmniejszające zdolność koncentracji lub reagowania, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia samochodu lub obsługi maszyn.

Lek JEMPERLI zawiera sód
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej jednostce dawkowania, czyli zasadniczo uznaje się, że nie zawiera sodu. Jednak przed podaniem leku JEMPERLI jest on mieszany z roztworem, który może zawierać sód. Jeśli pacjentka stosuje dietę niskosodową powinna porozmawiać o tym z lekarzem prowadzącym.

3. Jak jest podawany lek JEMPERLI

Lek JEMPERLI będzie podawany pacjentce w szpitalu lub przychodni pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu nowotworów.

W przypadku gdy JEMPERLI jest stosowany jako jedyny lek, zalecana dawka leku JEMPERLI wynosi 500 mg co 3 tygodnie w pierwszych 4 cyklach, a następnie 1000 mg co 6 tygodni we wszystkich kolejnych cyklach.

W przypadku gdy lek JEMPERLI jest stosowany w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem, zalecana dawka leku JEMPERLI wynosi 500 mg co 3 tygodnie w pierwszych 6 cyklach, a następnie 1000 mg co 6 tygodni we wszystkich kolejnych cyklach.

Lek JEMPERLI będzie podawany przez lekarza prowadzącego w postaci kroplówki (*infuzji dożylnej*) przez około 30 minut.

O tym, ile cyklów leczenia będzie potrzebować pacjentka, zadecyduje lekarz prowadzący.

Jeżeli pacjentka zapomni o wizycie mającej na celu podanie jej leku JEMPERLI

➔ **należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub szpitalem,** aby ponownie umówić się na wizytę.

Jest bardzo ważne, aby nie pominąć żadnej dawki tego leku.

Przerwanie leczenia lekiem JEMPERLI
Przerwanie leczenia może zatrzymać działanie leku. Nie należy przerywać leczenia lekiem JEMPERLI bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.

Karta pacjentki
Ważne informacje znajdujące się w niniejszej ulotce dla pacjenta można znaleźć też w „Karcie pacjentki", którą pacjentka otrzyma od lekarza prowadzącego.
Ważne jest, aby pacjentka zachowała „Kartę pacjentki" i pokazała ją swojemu partnerowi lub swoim opiekunom.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre z działań niepożądanych mogą być ciężkie i pacjentka musi wiedzieć, na jakie objawy powinna zwracać szczególną uwagę.

Objawy ciężkich działań niepożądanych
Stosowane leku JEMPERLI może powodować ciężkie działania niepożądane. W razie pojawienia się objawów **należy o tym jak najszybciej powiedzieć lekarzowi prowadzącemu lub pielęgniarce.**

Lekarz prowadzący może podać pacjentce inne leki, aby zapobiec cięższym powikłaniom i złagodzić objawy. Lekarz prowadzący może zdecydować o konieczności pominięcia dawki leku JEMPERLI lub całkowitego zaprzestania leczenia nim.

Choroba	**Możliwe objawy**
Zapalenie płuc (nieinfekcyjne zapalenie płuc)	• duszność • ból w klatce piersiowej • wystąpienie lub pogorszenie kaszlu
Zapalenie jelit *(zapalenie okrężnicy, zapalenie jelita cienkiego, zapalenie naczyń przewodu pokarmowego)*	• biegunka lub częstsze niż zwykle wypróżnienia • czarne, smoliste, klejące się stolce; obecność krwi lub śluzu w kale • nasilony ból brzucha lub tkliwość brzucha • nudności (*mdłości*), wymioty
Zapalenie przełyku i żołądka	• problemy z przełykaniem • zmniejszony apetyt • pieczenie w klatce piersiowej (zgaga) • ból w klatce piersiowej lub w górnej części brzucha • nudności (*mdłości*), wymioty
Zapalenie wątroby	• nudności (*mdłości*), wymioty • utrata apetytu • ból po prawej stronie brzucha • zażółcenie skóry lub białkówek oczu • ciemne zabarwienie moczu • krwawienie lub siniaki powstające łatwiej niż zwykle
Zapalenie gruczołów dokrewnych (*w tym zwłaszcza tarczycy, przysadki mózgowej, nadnerczy, trzustki*)	• szybkie bicie serca • zmniejszenie masy ciała lub przyrost masy ciała • zwiększona potliwość • wypadanie włosów • uczucie zimna • zaparcia • bóle brzucha • obniżenie tembru głosu • bóle mięśniowe • zawroty głowy lub omdlenie • nieustępujące lub nietypowe bóle głowy
Cukrzyca typu 1., w tym cukrzycowa kwasica ketonowa (kwasowość krwi na skutek cukrzycy)	• uczucie głodu lub pragnienia większe niż zazwyczaj • większa potrzeba oddawania moczu, w tym w nocy • utrata masy ciała • nudności (*mdłości*), wymioty • ból brzucha • uczucie zmęczenia • niezwykła senność • zaburzenia myślenia • słodki lub owocowy zapach oddechu • głębokie lub szybkie oddychanie
Zapalenie nerek	• zmiany ilości lub barwy moczu • obrzęk w kostkach nóg • utrata apetytu • obecność krwi w moczu
Zapalenie skóry	• wysypka, swędzenie, suchość skóry, łuszczenie skóry lub owrzodzenia skórne • owrzodzenia w jamie ustnej, nosie, gardle lub w okolicy narządów płciowych
Zapalenie mięśnia sercowego	• trudności z oddychaniem • zawroty głowy lub omdlenie • gorączka • ból i uczucie ucisku w klatce piersiowej • objawy grypopodobne

Choroba	Możliwe objawy
Zapalenie mózgu i układu nerwowego (zespół miasteniczny/*myasthenia gravis*, zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie mózgu)	• sztywność szyi • ból głowy • gorączka, dreszcze • wymioty • światłowstręt • osłabienie mięśni oka, opadanie powiek • suchość oczu i niewyraźne widzenie • problemy z przełykaniem, suchość w ustach • zaburzenia mowy • splątanie i senność • zawroty głowy • uczucie kłucia lub mrowienia w rękach i stopach • ból mięśni • problem z chodzeniem lub z podnoszeniem przedmiotów • nieprawidłowe bicie/rytm serca lub ciśnienie krwi
Zapalenie rdzenia	• ból • drętwienie • mrowienie lub osłabienie ramion lub nóg • zaburzenia pęcherza lub jelit, w tym częstsza potrzeba oddawania moczu, nietrzymanie moczu, trudności z oddawaniem moczu i zaparcia
Zapalenie oczu	• zmiany widzenia
Zapalenie innych narządów	• ciężki lub utrzymujący się ból mięśni lub stawów • ciężkie osłabienie mięśniowe • obrzęknięte lub zimne dłonie lub stopy • uczucie zmęczenia

Reakcje związane z infuzją
U niektórych osób otrzymujących infuzję mogą wystąpić reakcje przypominające reakcje alergiczne. Rozwijają się one zazwyczaj w ciągu kilku minut lub godzin, jednak mogą się rozwinąć w okresie do 24 godzin po leczeniu.

Objawy obejmują:
- duszność lub świszczący oddech;
- swędzenie lub wysypkę;
- uderzenie gorąca;
- zawroty głowy;
- dreszcze lub drżenia;
- gorączkę;
- spadek ciśnienia tętniczego (uczucie podobne do omdlenia).

Odrzucenie przeszczepu narządu miąższowego i inne powikłania, w tym choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease*, GvHD), u osób, u których zastosowano przeszczep szpiku kostnego (komórek macierzystych) z użyciem komórek macierzystych od dawcy (allogeniczny). Te powikłania mogą być ciężkie i mogą prowadzić do zgonu. Te powikłania mogą wystąpić, gdy pacjentka przebyła przeszczep przed leczeniem lekiem JEMPERLI lub po jego zakończeniu. Lekarz będzie obserwować pacjentkę w celu wykrycia tych powikłań.

➔ W razie podejrzenia występowania działania niepożądanego leku **należy natychmiast szukać pomocy u personelu medycznego**.

Poniższe działania niepożądane opisywano po zastosowaniu samego tylko leku JEMPERLI.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą dotyczyć **więcej niż 1 na 10** osób):
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (*niedokrwistość*);
- niedoczynność tarczycy;

- biegunka; nudności (mdłości), wymioty*;*
- zaczerwienienie skóry lub wysypka; powstawanie pęcherzy na skórze lub na błonach śluzowych; swędząca skóra;
- ból stawów;
- wysoka temperatura ciała; gorączka;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi.

➔ Objawy możliwych ciężkich działań niepożądanych **przedstawiono w tabeli powyżej**.

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć **nie więcej niż 1 na 10** osób):
- nadczynność tarczycy;
- zmniejszone wydzielanie hormonów nadnerczy *(niedoczynność nadnerczy);*
- zapalenie płuc;
- zapalenie błony wyścielającej jelita (*okrężnicę*);
- zapalenie żołądka;
- zapalenie wątroby;
- zapalenie trzustki;
- ból mięśni;
- dreszcze;
- reakcja związana z infuzją;
- reakcja nadwrażliwości związana z infuzją.

➔ Objawy możliwych ciężkich działań niepożądanych **przedstawiono w tabeli powyżej**.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć **nie więcej niż 1 na 100** osób):
- zapalenie mózgu;
- niszczenie czerwonych krwinek (*Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna*);
- zapalenie przysadki, gruczołu u podstawy mózgu;
- zapalenie tarczycy;
- cukrzyca typu 1. lub powikłania cukrzycy *(cukrzycowa kwasica ketonowa)*;
- zapalenie przełyku;
- stan, w którym występuje osłabienie mięśni i łatwe męczenie się mięśni (*myasthenia gravis);*
- zapalenie stawów;
- zapalenie mięśni;
- zapalenie oka — tęczówki (zabarwionej części oka) i ciała rzęskowego (obwódki wokół tęczówki);
- zapalenie nerek.

➔ Objawy możliwych ciężkich działań niepożądanych **przedstawiono w tabeli powyżej**.

Inne zgłaszane działania niepożądane (częstość nieznana):
- Celiakia (charakteryzująca się objawami takimi jak ból brzucha, biegunka, wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten);
- Brak lub zmniejszenie aktywności enzymów trawiennych wytwarzanych przez trzustkę (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki).

Poniższe działania niepożądane opisywano po zastosowaniu leku JEMPERLI podawanego w skojarzeniu karboplatyną i paklitakselem.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą dotyczyć **więcej niż 1 na 10** osób):
- niedoczynność tarczycy;
- wysypka skórna
- suchość skóry
- wysoka temperatura ciała; gorączka
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi.

➔ Objawy możliwych ciężkich działań niepożądanych **przedstawiono w tabeli powyżej**.

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć **nie więcej niż 1 na 10** osób):
- nadczynność tarczycy;
- zmniejszone wydzielanie hormonów nadnerczy *(niedoczynność nadnerczy);*
- zapalenie płuc;
- zapalenie błony wyścielającej jelita (*okrężnicę*);

➔ Objawy możliwych ciężkich działań niepożądanych **przedstawiono w tabeli powyżej**.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć **nie więcej niż 1 na 100** osób):
- zapalenie tarczycy;
- cukrzyca typu 1.;
- stan, w którym występuje osłabienie mięśni i łatwe męczenie się mięśni (zespół miasteniczny);
- zapalenie mięśnia sercowego;
- zapalenie trzustki;
- zapalenie żołądka;
- zapalenie naczyń krwionośnych przełyku, żołądka lub jelit;
- zapalenie oka;
- zapalenie stawów;
- zapalenie mięśni;
- stany zapalne w całym organizmie.

➔ Objawy możliwych ciężkich działań niepożądanych **przedstawiono w tabeli powyżej**.

Inne zgłaszane działania niepożądane (częstość nieznana):
- Celiakia (charakteryzująca się objawami takimi jak ból brzucha, biegunka, wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten);
- Brak lub zmniejszenie aktywności enzymów trawiennych wytwarzanych przez trzustkę (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki).

➔ W razie pojawienia się jakiegokolwiek z tych objawów **należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub pielęgniarką**.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek JEMPERLI

Lek JEMPERLI będzie podawany w szpitalu lub przychodni i za jego przechowywanie będzie odpowiadać personel medyczny.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 ºC – 8 ºC). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Jeśli lek nie zostanie zużyty natychmiast, przygotowaną dawkę można przechowywać do 24 godzin w temperaturze od 2 ºC do 8 ºC lub przez 6 godzin w temperaturze pokojowej (do 25 ºC) od chwili przygotowania i rozcieńczenia do zakończenia podawania.

Nie używać, jeśli lek zawiera widoczne cząstki.

Nie przechowywać pozostałości niewykorzystanego leku w celu jego ponownego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek JEMPERLI

- Substancją czynną jest dostarlimab.

- Jedna fiolka z 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (jałowego koncentratu) zawiera 500 mg dostarlimabu.

- Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg dostarlimabu.

- Pozostałe składniki to trójsodowy cytrynian dwuwodny; kwas cytrynowy jednowodny; L-argininy chlorowodorek; sodu chlorek; polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2).

Jak wygląda lek JEMPERLI i co zawiera opakowanie

Lek JEMPERLI jest przezroczystym lub lekko opalizującym, bezbarwnym lub żółtym roztworem, zasadniczo niezawierającym widocznych cząstek stałych.

Lek jest dostępny w pudełkach tekturowych zawierających po jednej szklanej fiolce.

Podmiot odpowiedzialny
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Malta
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

dk-info@gsk.com

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

Eesti
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

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

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

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

Hrvatska
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

Κύπρος
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przygotowanie produktu leczniczego do stosowania i rozpuszczenie, warunki przechowywania i podanie roztworu do infuzji:

- Produkty lecznicze podawane pozajelitowo należy sprawdzić wizualnie przed podaniem w celu wykrycia obecności cząstek stałych lub zmian barwy. Produkt JEMPERLI jest lekko opalizującym, bezbarwnym lub żółtym roztworem. Wyrzucić fiolki w razie obecności widocznych cząstek.
- Produkt leczniczy JEMPERLI jest kompatybilny z workiem do infuzji dożylnych wykonanym z polichlorku winylu (PVC) z lub bez ftalanu di(2-etyloheksylu) (DEHP), octanu etylenowo-winylowego, polietylenu (PE), polipropylenu (PP) lub mieszanki poliolefin (PP + PE) oraz ze strzykawką wykonaną z PP.
- W celu podania dawki 500 mg, pobrać 10 ml produktu JEMPERLI z fiolki i przenieść je do worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Ostateczne stężenie rozcieńczonego roztworu powinno wynosić od 2 mg/ml do 10 mg/ml. Całkowita objętość roztworu do infuzji nie może przekraczać 250 ml. Może to wymagać pobrania pewnej objętości rozcieńczalnika z worka infuzyjnego przed dodaniem do niego takiej samej objętości produktu leczniczego JEMPERLI.
  - Na przykład, jeśli przygotowywana jest dawka 500 mg w worku infuzyjnym o pojemności 250 ml, osiągnięcie stężenia 2 mg/ml wymaga pobrania 10 ml rozcieńczalnika z worka infuzyjnego o pojemności 250 ml. Następnie 10 ml produktu leczniczego JEMPERLI zostanie pobrane z fiolki i przeniesione do worka infuzyjnego.
- W celu podania dawki 1000 mg, pobrać po 10 ml produktu JEMPERLI z każdej z dwóch fiolek (razem pobrać 20 ml) i przenieść je do worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Ostateczne stężenie rozcieńczonego roztworu powinno wynosić od 4 mg/ml do 10 mg/ml. Całkowita objętość roztworu do infuzji nie może przekraczać 250 ml. Może to wymagać pobrania pewnej objętości rozcieńczalnika z worka infuzyjnego przed dodaniem do niego takiej samej objętości produktu leczniczego JEMPERLI.
  - Na przykład, jeśli przygotowywana jest dawka 1000 mg w worku infuzyjnym o pojemności 250 ml, osiągnięcie stężenia 4 mg/ml wymaga pobrania 20 ml rozcieńczalnika z worka infuzyjnego o pojemności 250 ml. Następnie 10 ml produktu leczniczego JEMPERLI zostanie pobrane z każdej z dwóch fiolek (razem 20 ml) i przeniesione do worka infuzyjnego.
- Zmieszać rozcieńczony roztwór poprzez delikatne obracanie workiem. Nie wstrząsać przygotowanym workiem infuzyjnym. Wszelkie niewykorzystane pozostałości produktu w fiolce należy wyrzucić.
- W celu ochrony przed światłem produkt należy przechowywać w oryginalnym pudełku tekturowym do chwili przygotowania do podania. Przygotowaną dawkę można przechowywać albo:
  - w temperaturze pokojowej do 25 ºC przez nie dłużej niż 6 godzin od momentu rozcieńczenia do zakończenia podawania wlewu, albo
  - w lodówce w temperaturze od 2 ºC do 8 ºC przez nie dłużej niż 24 godziny od momentu rozcieńczenia do zakończenia podawania wlewu. W razie przechowywania w lodówce, rozcieńczony roztwór należy doprowadzić przed podaniem do temperatury pokojowej.
- Produkt leczniczy JEMPERLI powinien być podawany przez fachowy personel medyczny jako trwająca 30 minut infuzja dożylna z zastosowaniem pompy infuzyjnej.
- Rurki powinny być wykonane z PVC, silikonu utwardzonego platyną lub PP; okucia wykonane z PVC lub poliwęglanu i igły wykonane ze stali nierdzewnej. Podczas podawania produktu leczniczego JEMPERLI musi być stosowany wbudowany filtr polieterosulfonowy (PES) o średnicy porów 0,22 lub 0,2 mikrometra.
- Produktu leczniczego JEMPERLI nie wolno podawać w postaci jednorazowego wstrzyknięcia lub szybkiego wstrzyknięcia dożylnego.
- Nie należy podawać równocześnie innych produktów leczniczych przez ten sam zestaw infuzyjny.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.