

▼ 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 jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, 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

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 przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Schemat dawkowania u pacjentek leczonych produktem JEMPERLI

	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 2.

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

Tabela 2. 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 .

Tabela 2. Zalecane modyfikacje dawkowania produktu leczniczego JEMPERLI		
Immunologiczne działania niepożądane	Stopień nasilenia^a	Modyfikacja dawkowania
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.
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 złuszczeniem 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.

Tabela 2. Zalecane modyfikacje dawkowania produktu leczniczego JEMPERLI

Immunologiczne działania niepożądane	Stopień nasilenia^a	Modyfikacja dawkowania
Ciężka neurologiczna toksyczność (zespół miasteniczny/ <i>myasthenia gravis</i> , 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 oka, cukrzycowa kwasica ketonowa, ból stawów, odrzucenie przeszczepu narządu mięszowego, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi)	3.	Wstrzymać podanie dawki. Wznowić dawkowanie, gdy toksyczność ustąpi do stopnia 0 lub 1.
	4.	Całkowicie zaprzestać podawania.
Nawrót immunologicznych działań niepożądanych po ich ustąpieniu do stopnia ≤ 1 (z wyjątkiem zapalenie 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 $\geq 50\%$ 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 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 dożylniej. Produkt JEMPERLI należy podawać w postaci trwającej 30 minut infuzji dożylniej 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 2.

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 złuszczeniem 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. Podejrzanie 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 mięsaszowych. Leczenie dostarlimabem może powodować zwiększenie ryzyka odrzucenia przeszczepu u biorców przeszczepów narządów mięsaszowych. 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 w skali 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 obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania dostarlimabu zostało ocenione u 605 pacjentów z rakiem endometrium lub z innymi zaawansowanymi guzami litymi, którzy otrzymywali dostarlimab w monoterapii w badaniu GARNET, w tym u 153 pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium 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. 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).

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 rakiem endometrium 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 3.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i według częstości występowania. O ile nie wskazano inaczej, częstości występowania działań niepożądanych są oparte na częstości występowania działania niepożadanego 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).

Reakcje te wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i według częstości występowania. Kategorie częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3. Działania niepożądane u pacjentów leczonych dostarlimabem

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania wszystkich działań niepożądanych, bez względu na stopień nasilenia	Częstość działań niepożądanych stopnia 3.-4.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często Niedokrwistość ^a	Często Niedokrwistość ^a
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo często Niedoczynność tarczycy* ^b Często Nadczynność tarczycy*, niedoczynność nadnerczy Niezbyt często Zapalenie tarczycy ^c , zapalenie przysadki mózgowej ^d	Niezbyt często Niedoczynność nadnerczy, nadczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często Cukrzyca typu 1., cukrzycowa kwasica ketonowa	Niezbyt często Cukrzyca typu 1., cukrzycowa kwasica ketonowa
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często Zapalenie mózgu, <i>myasthenia gravis</i> , zespół miasteniczny ^e	Niezbyt często Zapalenie mózgu, zespół miasteniczny ^e
Zaburzenia oka	Niezbyt często Zapalenie błony naczyniowej oka ^f	
Zaburzenia serca	Niezbyt często Zapalenie mięśnia sercowego ^{e,g}	Niezbyt często Zapalenie mięśnia sercowego ^{e,g}
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często Nieinfekcyjne zapalenie płuc* ^h	Często Nieinfekcyjne zapalenie płuc ⁱ
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Biegunka, nudności, wymioty Często Zapalenie okrężnicy* ^j , zapalenie trzustki ^k , zapalenie błony śluzowej żołądka ^l Niezbyt często Zapalenie przełyku	Często Nudności, wymioty, biegunka Niezbyt często Zapalenie trzustki ^k , zapalenie okrężnicy ^m , zapalenie błony śluzowej żołądka ^l , zapalenie przełyku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często Zapalenie wątroby ⁿ	Niezbyt często Zapalenie wątroby ⁿ
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często Wysypka ^o , świąd	Często Wysypka ^o Niezbyt często Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często Ból stawów Często Ból mięśniowy Niezbyt często	Niezbyt często Ból stawów, immunologiczne zapalenie stawów, zapalenie mięśni ^q

	Immunologiczne zapalenie stawów, polimialgia reumatyczna, zapalenie mięśni ^q	
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Niezbyt często Zapalenie nerek ^{*r}	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Gorączka Często Dreszcze Niezbyt często Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej ^s	Niezbyt często Gorączka, dreszcze, zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej ^s
Badania diagnostyczne	Bardzo często Zwiększenie aktywności transaminaz ^t	Często Zwiększenie aktywności transaminaz ^u
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często Reakcja związana z infuzją ^v	Niezbyt często Reakcja związana z infuzją

* 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 Obserwowane w trwających zaślepionych badaniach nad dostarlimabem w skojarzeniu; szacowana kategoria częstości występowania

^f W tym zapalenie błony naczyniowej oka i zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego

^g W tym zapalenie mięśnia sercowego i immunologiczne zapalenie mięśnia sercowego

^h W tym zapalenie płuc, choroba śródmiąższowa płuc i choroba immunologiczna płuc

ⁱ W tym zapalenie płuc i choroba śródmiąższowa płuc

^j W tym zapalenie okrężnicy, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy oraz immunologiczne zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy (w puli z zastosowaniem monoterapii), i zapalenie jelita cienkiego obserwowane w trwającym zaślepionym badaniu nad dostarlimabem w skojarzeniu; szacowana kategoria częstości występowania

^k W tym zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki

^l W tym zapalenie błony śluzowej żołądka (w puli z zastosowaniem monoterapii) oraz immunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka i zapalenie naczyń przewodu pokarmowego obserwowane w trwającym zaślepionym badaniu nad dostarlimabem w skojarzeniu; szacowana kategoria częstości występowania

^m W tym zapalenie okrężnicy, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy oraz immunologiczne zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy (w puli z zastosowaniem monoterapii), i zapalenie jelita cienkiego obserwowane w trwającym zaślepionym badaniu nad dostarlimabem w skojarzeniu; szacowana kategoria częstości występowania

ⁿ W tym zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i cytoliza hepatocytów

^o W tym wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, rumień, wysypka plamista, wysypka ze światłem, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowa, rumień wielopostaciowy, toksyczność skórna, wykwity polekowe, toksyczne wykwity skórne, wysypka złuszczająca i pemfigoid

^p W tym wysypka, wysypka plamisto-grudkowa oraz wykwity polekowe

^q W tym zapalenie mięśni obserwowane w trwającym zaślepionym badaniu nad dostarlimabem w skojarzeniu oraz immunologiczne zapalenie mięśni (w puli z zastosowaniem monoterapii); szacowana kategoria częstości występowania

^r W tym zapalenie nerek i cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek

^s Obserwowane w trwającym zaślepionym badaniu nad dostarlimabem w skojarzeniu; szacowana kategoria częstości występowania

^t W tym zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i hipertransaminazemia

^u W tym zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz

^v 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 rakiem endometrium 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 przzerwano 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.

Immunogenność

Oznaczenia miana przeciwciał przeciwekowych (ang. *anti-drug antibodies*, ADA) 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. Wśród pacjentów, u których pojawiły się przeciwciała skierowane przeciwko dostarlimabowi, 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 przeciwciała 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 swoimi ligandami PD-L1 i PD-L2. Hamowanie odpowiedzi immunologicznej związanej ze szlakiem PD-1 prowadzi do hamowania 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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu JEMPERLI 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 upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (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, stan sprawności (ang. *performance status*, PS) w skali Eastern Cooperative Oncology Group (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 Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (ang. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*, 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 wcześniej 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 4: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu GARNET u pacjentek z rakiem endometrium 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, 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 $\geq 1\%$ ORR wynosił 55,2% (32/58, 95% CI 41,5; 68,3).

Pacjenci w podeszłym wieku

Wśród 108 pacjentek leczonych dostarlimabem z populacji badania 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).

Warunkowe dopuszczenie do obrotu

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dostarlimab scharakteryzowano na podstawie populacyjnej analizy PK u 477 pacjentów z różnymi guzami litymi, w tym u 267 pacjentek z rakiem endometrium. Dostarlimab podawany w zalecanej dawce terapeutycznej (500 mg podawane dożylnie co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie 1 000 mg co 6 tygodni) wykazuje w przybliżeniu dwukrotną kumulację (C_{min}) począwszy od cyklu 4 do cyklu 12, co odpowiada jego okresowi półtrwania w fazie końcowej ($t_{1/2}$).

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji dostarlimabu w stanie stacjonarnym wynosi około 5,3 l (CV% 12,3%).

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% 31,3%) w stanie stacjonarnym. W stanie stacjonarnym $t_{1/2}$ wynosi 25,4 dnia (CV% 24,0%).

Liniowość/nieliniowość

Zarówno wielkość ekspozycji (zarówno stężenie maksymalne [C_{max}], jak i pole pod krzywą zależności stężenia od czasu [AUC_{0-tau}] i [AUC_{0-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, $n = 173$; łagodne zaburzenia czynności nerek: $CL_{CR} = 60-89$ ml/min, $n = 210$; umiarkowane zaburzenia czynności nerek: $CL_{CR} = 30-59$ ml/min, $n = 90$; 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), $n = 425$; łagodne zaburzenia czynności wątroby: TB > GGN do 1,5 GGN lub AspAT > GGN, $n = 48$; umiarkowane zaburzenia czynności wątroby: TB > 1,5-3 GGN, dowolna wartość AspAT, $n = 4$). 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 ciąży. 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 nieznan.

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 °C – 8 °C i przez 6 godzin podczas przechowywania w temperaturze pokojowej (do 25 °C) od chwili przygotowania i rozcieńczenia do zakończenia podawania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

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 chlorobutyłowego 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. 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 2 mg/ml do 10 mg/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 500 ml, osiągnięcie stężenia 2 mg/ml wymaga pobrania 20 ml rozcieńczalnika z worka infuzyjnego o pojemności 500 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 fiołce 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 °C przez nie dłużej niż 6 godzin od momentu rozcieńczenia do zakończenia podawania wlewu, albo
- w lodówce w temperaturze od 2 °C do 8 °C 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: 16 lutego 2022

**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>