

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

JEMPERLI 500 mg concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de 10 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 500 mg de dostarlimab.

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 50 mg de dostarlimab.

Dostarlimab es un anticuerpo monoclonal humanizado (mAb) inmunoglobulina G4 (IgG4) frente a la proteína de muerte celular programada-1 (PD-1), producido por tecnología de ADN recombinante en células de mamífero de ovario de hámster chino (CHO).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución transparente ligeramente opalescente, de incolora a amarilla, esencialmente libre de partículas visibles.

El concentrado para solución para perfusión tiene un pH de aproximadamente 6,0 y una osmolalidad de aproximadamente 300 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

JEMPERLI está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio (CE) avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR)/inestabilidad de microsátélites alta (MSI-H) y que son candidatas a terapia sistémica.

JEMPERLI está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con CE con dMMR/MSI-H en recaída o avanzado que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer.

La identificación del estado tumoral dMMR/MSI-H debe determinarse mediante una técnica validada como IHC, PCR o NGS* (ver sección 5.1 para más información sobre las técnicas utilizadas en los estudios).

* IHC = inmunohistoquímica; PCR = reacción en cadena de la polimerasa; NGS = secuenciación de nueva generación.

Posología

JEMPERLI en combinación con carboplatino y paclitaxel

Cuando administre JEMPERLI en combinación con carboplatino y paclitaxel, consulte la ficha técnica completa de los productos en combinación (ver también sección 5.1).

La dosis recomendada es de 500 mg de dostarlimab cada 3 semanas en combinación con carboplatino y paclitaxel cada 3 semanas durante 6 ciclos, seguido de 1 000 mg de dostarlimab en monoterapia cada 6 semanas para todos los ciclos posteriores.

El régimen de dosis en combinación con carboplatino y paclitaxel se presenta en la Tabla 1

Tabla 1. Régimen de dosis con JEMPERLI en combinación con carboplatino y paclitaxel.

	500 mg una vez cada 3 semanas en combinación con carboplatino y paclitaxel ^a (1 ciclo = 3 semanas)						1 000 mg una vez cada 6 semanas en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (1 ciclo = 6 semanas)			
Ciclo	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6	Ciclo 7	Ciclo 8	Ciclo 9	Continuar con la dosis cada 6 semanas
Semana	1	4	7	10	13	16	19	25	31	

3 semanas entre el ciclo 6 y el ciclo 7

^a La administración de dostarlimab se debe hacer antes de carboplatino y paclitaxel y en el mismo día.

La administración de dostarlimab se debe continuar de acuerdo al esquema recomendado hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta una duración de 3 años (ver sección 5.1).

JEMPERLI en monoterapia

La dosis recomendada en monoterapia es de 500 mg de dostarlimab cada 3 semanas durante los primeros 4 ciclos, seguidos de 1 000 mg cada 6 semanas para todos los ciclos posteriores.

El régimen de dosis en monoterapia se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2. Régimen de dosis con JEMPERLI en monoterapia

	500 mg una vez cada 3 semanas (1 ciclo = 3 semanas)				1.000 mg una vez cada 6 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (1 ciclo = 6 semanas)			
Ciclo	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6	Ciclo 7	Continuar con la dosis cada 6 semanas
Semana	1	4	7	10	13	19	25	

3 semanas entre el ciclo 4 y el ciclo 5

La administración de dostarlimab debe continuar de acuerdo al esquema recomendado hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (ver sección 5.1).

Modificaciones de dosis

No se recomienda la reducción de la dosis. Puede ser necesario retrasar o discontinuar el tratamiento en función de la seguridad y tolerabilidad de cada paciente. En la Tabla 3 se presentan las modificaciones de dosis recomendadas para controlar las reacciones adversas.

En la sección 4.4 se incluyen las directrices detalladas para el manejo de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario y las reacciones adversas relacionadas con la perfusión.

Tabla 3. Modificaciones de dosis recomendadas para JEMPERLI

Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario	Grado de gravedad ^a	Modificación de dosis
Colitis	2 o 3	Suspender temporalmente el tratamiento. Reanudar el tratamiento cuando la reacción adversa se recupere a grado 0 o 1.
	4	Suspender el tratamiento definitivamente.
Hepatitis	Grado 2 con AST ^b o ALT ^c > 3 y hasta 5 × LSN ^d o bilirrubina total > 1,5 y hasta 3 × LSN	Suspender temporalmente el tratamiento. Reanudar el tratamiento cuando la reacción adversa se recupere a grado 0 o 1.
	Grado ≥ 3 con AST o ALT > 5 × LSN o bilirrubina total > 3 × LSN	Suspender el tratamiento definitivamente (ver excepción a continuación) ^e .
Diabetes mellitus Tipo 1 (DMT1)	3 o 4 (hiperglucemia)	Suspender temporalmente el tratamiento. Reanudar el tratamiento con un control apropiado, en pacientes clínica y metabólicamente estables.

Tabla 3. Modificaciones de dosis recomendadas para JEMPERLI

Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario	Grado de gravedad^a	Modificación de dosis
Hipofisitis o insuficiencia suprarrenal	2, 3 o 4	Suspender temporalmente el tratamiento. Reanudar el tratamiento cuando la reacción adversa se recupere a grado 0 o 1. Suspender definitivamente el tratamiento si recurre o empeora mientras se esté con un tratamiento hormonal adecuado.
Hipotiroidismo o hipertiroidismo	3 o 4	Suspender temporalmente el tratamiento. Reanudar el tratamiento cuando la reacción adversa se recupere a grado 0 o 1.
Neumonitis	2	Suspender temporalmente el tratamiento. Reanudar el tratamiento cuando la reacción adversa se recupere a grado 0 o 1. Si recurre a grado 2, suspender el tratamiento definitivamente.
	3 o 4	Suspender el tratamiento definitivamente.
Nefritis	2	Suspender temporalmente el tratamiento. Reanudar el tratamiento cuando las reacciones adversas se recuperen a grado 0 o 1.
	3 o 4	Suspender el tratamiento definitivamente.
Afecciones dermatológicas exfoliativas (por ejemplo: SSJ, NET, DRESS)	Sospecha	Suspender temporalmente el tratamiento para cualquier grado. Reiniciar el tratamiento si no se confirma y cuando la reacción adversa se recupere a grado 0 o 1.
	Confirmado	Suspender definitivamente el tratamiento.
Miocarditis	2, 3 o 4	Suspender definitivamente el tratamiento.
Toxicidades neurológicas graves (síndrome miasténico/miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis, mielitis transversa)	2, 3 o 4	Suspender definitivamente el tratamiento.
Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (que incluyen, pero no se	3	Suspender temporalmente el tratamiento. Reanudar el tratamiento cuando la reacción adversa se recupere a grado 0 o 1.

Tabla 3. Modificaciones de dosis recomendadas para JEMPERLI

Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario	Grado de gravedad^a	Modificación de dosis
limitan a, miositis, sarcoidosis, anemia hemolítica autoinmune, pancreatitis, iridociclitis, uveítis, cetoacidosis diabética, artralgia, rechazo de trasplante de órgano sólido, enfermedad del injerto contra huésped)	4	Suspender definitivamente el tratamiento.
Reacciones adversas inmunomediadas recurrentes tras recuperación \leq grado 1 (excepto para neumonitis, ver arriba)	3 o 4	Suspender definitivamente el tratamiento.
Otras reacciones adversas	Grado de gravedad^a	Modificación de la dosis
Reacciones relacionadas con la perfusión	2	Suspender temporalmente el tratamiento. Si se soluciona en menos de una hora tras la interrupción del tratamiento, se puede reanudar al 50% de la tasa de perfusión original, o reanudar cuando los síntomas se solucionen con la premedicación. Si el grado 2 reaparece con la premedicación adecuada, suspender definitivamente el tratamiento.
	3 o 4	Suspender definitivamente el tratamiento.

^a Toxicidad clasificada según los Criterios de Terminología Comunes para Acontecimientos Adversos del *National Cancer Institute* (CTCAE) versión 5.0.

^b AST = aspartato aminotransferasa

^c ALT = alanina aminotransferasa

^d LSN = límite superior de normalidad

^e En el caso de pacientes con metástasis hepática que comienzan el tratamiento con un incremento de AST o ATL de grado 2, si la AST o la ALT aumentan \geq 50 % en relación con los términos basales y dura al menos 1 semana, entonces se debe suspender el tratamiento.

Tarjeta de Información para el Paciente

Todos los prescriptores de JEMPERLI deben informar a las pacientes sobre la Tarjeta de Información para el Paciente, e indicarles qué deben hacer si experimentan algún síntoma asociado con las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. El médico proporcionará la Tarjeta de Información para el Paciente a cada paciente.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda un ajuste de las dosis en pacientes de 65 años o mayores.

Existen datos clínicos limitados con dostarlimab en pacientes de 75 años o mayores (ver sección 5.1).

Insuficiencia renal

No se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal terminal sometidos a diálisis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada y no hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de JEMPERLI en niñas y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración

JEMPERLI es para uso por perfusión intravenosa únicamente. JEMPERLI se debe administrar por perfusión intravenosa utilizando una bomba de perfusión intravenosa durante 30 minutos.

JEMPERLI no se debe administrar como inyección intravenosa o bolus.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

En pacientes tratados con anticuerpos que bloquean la vía de la proteína de muerte celular programada-1/ligando de la proteína de muerte celular programada-1 (PD-1/PD-L1), incluyendo dostarlimab, pueden producirse reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, que pueden ser graves o mortales. Aunque las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario suelen producirse durante el tratamiento con anticuerpos que bloquean PD-1/PDL-1, los síntomas también pueden manifestarse después de la interrupción del tratamiento. Las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario pueden producirse en cualquier órgano o tejido y pueden afectar a más de un sistema simultáneamente. Las reacciones adversas importantes relacionadas con el sistema inmunitario que se enumeran en esta sección no incluyen todas las posibles reacciones adversas graves y potencialmente mortales relacionadas con el sistema inmunitario.

La identificación y el manejo temprano de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario son esenciales para garantizar el uso seguro de los anticuerpos que bloquean PD-1/PDL-1. Se debe monitorizar a las pacientes para detectar síntomas y signos de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. Las analíticas hematológicas y clínicas, incluyendo hepáticas, renales y de función tiroidea, se deben evaluar al inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo. En caso de sospecha de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, se debe asegurar una evaluación adecuada de las mismas, incluyendo una consulta especializada.

El tratamiento con dostarlimab se debe suspender temporal o definitivamente en función de la gravedad de la reacción adversa y se deben administrar corticosteroides (de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) u otro tratamiento apropiado (ver a continuación y en la sección 4.2). Tras la mejora a Grado ≤ 1 , se debe iniciar la reducción progresiva de los corticosteroides y continuar el tratamiento durante al menos 1 mes. De acuerdo con los datos limitados de estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, se puede considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Para las endocrinopatías se debe establecer una terapia hormonal sustitutiva, según sea necesario.

El tratamiento con dostarlimab se debe suspender definitivamente por cualquier reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario recurrente de Grado 3 y por cualquier reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario de Grado 4, excepto por endocrinopatías controladas con terapia hormonal sustitutiva y a menos que se especifique lo contrario en la Tabla 3.

Neumonitis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha notificado neumonitis en pacientes que recibieron dostarlimab (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a las pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. En caso de sospecha de neumonitis, se debe confirmar con pruebas de imagen radiológicas y descartar otras causas. Se debe controlar a las pacientes con modificaciones del tratamiento con dostarlimab y corticosteroides (ver sección 4.2).

Colitis relacionada con el sistema inmunitario

Dostarlimab puede causar colitis relacionada con el sistema inmunitario (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a las pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y controlarlas con modificaciones de tratamiento con dostarlimab, agentes antidiarreicos y corticosteroides (ver sección 4.2).

Hepatitis relacionada con el sistema inmunitario

Dostarlimab puede causar hepatitis relacionada con el sistema inmunitario (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a las pacientes para detectar cambios en la función hepática periódicamente según está indicado, de acuerdo a la evaluación clínica y controlarles con modificaciones del tratamiento con dostarlimab y corticosteroides (ver sección 4.2).

Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario

Se han notificado endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario incluyendo hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis, hipofisitis, diabetes mellitus tipo 1, cetoacidosis diabética e insuficiencia suprarrenal, en pacientes que recibieron dostarlimab (ver sección 4.8).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo

Pacientes que recibieron dostarlimab experimentaron hipotiroidismo e hipertiroidismo (incluida la tiroiditis) relacionados con el sistema inmunitario, además el hipotiroidismo puede seguir al hipertiroidismo. Se debe monitorizar a las pacientes en cuanto a función tiroidea anormal antes y periódicamente durante el tratamiento y de acuerdo a la evolución clínica. El hipotiroidismo y el hipertiroidismo (incluida la tiroiditis) relacionados con el sistema inmunitario se deben controlar como se recomienda en la sección 4.2.

Insuficiencia suprarrenal

Pacientes que recibían dostarlimab desarrollaron insuficiencia suprarrenal relacionada con el sistema inmunitario. Se debe monitorizar a las pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de insuficiencia suprarrenal. Para insuficiencia suprarrenal sintomática, las pacientes se deben tratar como se recomienda en la sección 4.2.

Nefritis relacionada con el sistema inmunitario

Dostarlimab puede causar nefritis relacionada con el sistema inmunitario (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a las pacientes para detectar cambios en la función renal y controlarles con modificaciones del tratamiento de dostarlimab y corticosteroides (ver sección 4.2).

Erupción relacionada con el sistema inmunitario

Se han notificado casos de erupción relacionada con el sistema inmunitario, incluyendo penfigoide, en pacientes que recibieron dostarlimab (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a las pacientes para detectar signos y síntomas de erupción. La afección dermatológica exfoliativa debe tratarse como se recomienda en la sección 4.2. Se han notificado casos del síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica en pacientes tratadas con inhibidores de PD-1.

Se debe tener precaución al considerar el uso de dostarlimab en una paciente que haya experimentado previamente una reacción adversa cutánea grave o potencialmente mortal durante el tratamiento previo con otros agentes oncológicos inmunoestimuladores.

Artralgia relacionada con el sistema inmunitario

Se han notificado casos de artralgia relacionada con el sistema inmunitario en pacientes que recibieron dostarlimab (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a las pacientes para detectar signos y síntomas de artralgia. Se debe confirmar la sospecha de artralgia relacionada con el sistema inmunitario y descartar otras causas. Las pacientes se deben controlar con modificaciones del tratamiento de dostarlimab y corticosteroides (ver sección 4.2).

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de dostarlimab, pueden producirse otras posibles reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, incluyendo reacciones potencialmente graves (e.g. miositis, miocarditis, encefalitis, neuropatía desmielinizante (incluido el síndrome de Guillain-Barré), sarcoidosis). Entre las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario clínicamente significativas que se han notificado en menos del 1% de las pacientes tratadas con dostarlimab en monoterapia en estudios clínicos, figuran encefalitis, anemia hemolítica autoinmune, pancreatitis, iridociclitis y uveítis. Se debe monitorizar a las pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario y manejarlas tal y como se describe en la sección 4.2. Se han notificado casos de rechazo de trasplantes de órganos sólidos durante la fase de poscomercialización en pacientes tratadas con inhibidores de PD-1. El tratamiento con dostarlimab puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplantes de órganos sólidos. En estas pacientes se debe considerar el beneficio del tratamiento con dostarlimab frente al riesgo de un posible rechazo de órganos.

En pacientes receptoras de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico pueden ocurrir complicaciones mortales y otras complicaciones graves antes o después de ser tratados con un anticuerpo frente a PD-1/PD-L1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen enfermedad hiperaguda de injerto contra huésped (EICH), EICH aguda, EICH crónica, enfermedad venooclusiva hepática después de acondicionamiento de intensidad reducida y síndrome febril que requiere esteroides (sin una causa infecciosa identificada). Estas complicaciones pueden ocurrir a pesar de la terapia entre el bloqueo de PD-1/PD-L1 y el TPH alogénico. Se debe monitorizar de cerca a las pacientes para detectar cualquier evidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenir de inmediato. Se debe considerar el beneficio frente al riesgo del tratamiento con un anticuerpo frente a PD-1/PD-L1 previamente o después de un TPH alogénico.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Dostarlimab puede causar reacciones relacionadas con la perfusión que pueden ser graves (ver sección 4.8). En caso de reacciones adversas relacionadas con la perfusión graves (grado 3) o que pongan en peligro la vida (grado 4), se debe detener la perfusión y suspender definitivamente el tratamiento (ver sección 4.2).

Pacientes excluidos de los estudios clínicos

Las pacientes con los siguientes estados se excluyeron del estudio GARNET: estado funcional (EF) basal *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ≥ 2 ; metástasis no controlada en el sistema nervioso central o meningitis carcinomatosa; otras neoplasias malignas en los últimos 2 años; inmunodeficiencia o haber recibido terapia inmunosupresora en los 7 días previos; infección activa por VIH, hepatitis B o hepatitis C; enfermedad autoinmune activa que hubiera requerido tratamiento sistémico en los últimos 2 años, excluyendo el tratamiento sustitutivo; historial de enfermedad pulmonar intersticial; o recibir una vacuna viva en los 14 días previos.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 500 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Los anticuerpos monoclonales (mAb) como dostarlimab no son sustratos del citocromo P450 o transportadores de principios activos. Dostarlimab no es una citoquina y es poco probable que sea un modulador de citoquinas. Además, no se espera que haya interacción farmacocinética (FC) de dostarlimab con principios activos de molécula pequeña. No existe evidencia de una interacción mediada por el aclaramiento no específico de la degradación del lisosoma para anticuerpos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Existe un riesgo asociado con la administración de dostarlimab a mujeres en edad fértil. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con dostarlimab y hasta 4 meses después de la última dosis de dostarlimab.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de dostarlimab en mujeres embarazadas. En base a su mecanismo de acción, dostarlimab podría causar efectos farmacológicos perjudiciales para el feto cuando se administra durante el embarazo.

No se han realizado estudios de reproducción y de desarrollo en animales con dostarlimab; sin embargo, la inhibición de la vía PD-1/PD-L1 puede aumentar el riesgo de rechazo del feto en desarrollo mediado por el sistema inmunitario provocando muerte fetal (ver sección 5.3). Se sabe que las inmunoglobulinas humanas (IgG4) atraviesan la barrera placentaria, y por lo tanto, al ser una IgG4, dostarlimab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo.

JEMPERLI no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando un método anticonceptivo efectivo.

Lactancia

Se desconoce si dostarlimab/metabolitos se excretan en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

JEMPERLI no se debe utilizar durante la lactancia y se debe evitar la lactancia hasta al menos 4 meses después de la última dosis de dostarlimab.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con dostarlimab (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de JEMPERLI sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Dostarlimab se asocia más frecuentemente a reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. La mayoría de éstas, incluyendo las reacciones graves, se resolvieron después de iniciar el tratamiento médico adecuado o de suspender definitivamente el tratamiento con dostarlimab (ver “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” más abajo).

Dostarlimab en monoterapia

La seguridad de dostarlimab se evaluó en 605 pacientes con CE u otros tumores sólidos avanzados que recibieron dostarlimab en monoterapia en el estudio GARNET, incluidas 153 pacientes con CE con dMMR/MSI-H avanzado o en recaída. Las pacientes recibieron dosis de 500 mg cada 3 semanas durante 4 ciclos y a continuación una dosis de 1 000 mg cada 6 semanas para todos los ciclos posteriores.

En los pacientes con tumores sólidos avanzados o en recaída (N = 605), las reacciones adversas más frecuentes (> 10 %) fueron anemia (28,6 %), diarrea (26,0 %), náuseas (25,8 %), vómitos (19,0 %), artralgia (17,0 %), prurito (14,2 %), erupción (13,2 %), pirexia (12,4 %), aspartato aminotransferasa elevada (11,2 %) e hipotiroidismo (11,2 %). En 38 pacientes (6,3 %) se suspendió definitivamente el tratamiento con JEMPERLI debido a reacciones adversas, la mayoría fueron reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. Las reacciones adversas fueron graves en el 11,2 % de las pacientes; las reacciones adversas más graves fueron reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (ver sección 4.4).

El perfil de seguridad de las pacientes con CE con dMMR/MSI-H en el estudio GARNET (N=153) fue similar al de la población general en monoterapia mostrado en la Tabla 4.

Dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel

La seguridad de dostarlimab se evaluó en 241 pacientes con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída que recibieron dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel en el estudio RUBY. Las pacientes recibieron dosis de 500 mg de dostarlimab cada 3 semanas durante 6 ciclos y a continuación una dosis de 1 000 mg cada 6 semanas para todos los ciclos posteriores.

En pacientes con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída (N = 241), las reacciones adversas más frecuentes (> 10 %) fueron erupción (22,8 %), erupción maculopapular (14,1 %), hipotiroidismo (14,1 %), alanina aminotransferasa elevada (12,9 %), aspartato aminotransferasa elevada (12,0 %), pirexia (12,0 %) y piel seca (10,4 %). En 12 pacientes (5,0 %) se suspendió definitivamente el tratamiento con JEMPERLI debido a reacciones adversas; la mayoría fueron reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. Las reacciones adversas fueron graves en el 5,8 % de las pacientes; las reacciones adversas graves fueron reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (ver sección 4.4).

En el estudio RUBY, el perfil de seguridad de las pacientes con CE con dMMR/MSI-H (N=52) fue similar al de la población general (N=241) mostrado en la Tabla 4.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos de dostarlimab en monoterapia o en combinación con quimioterapia están enumeradas en la Tabla 4 según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas en la columna de dostarlimab en monoterapia se basa en la frecuencia de las reacciones adversas por todas las causas identificadas en 605 pacientes con tumores sólidos avanzados o en recaída del estudio GARNET expuestos a dostarlimab en monoterapia con una mediana de duración del tratamiento de 24 semanas (rango de 1 semana a 229 semanas). A menos que se indique lo contrario, la frecuencia de las reacciones adversas enumeradas en la columna de dostarlimab en combinación con quimioterapia se basa en la

frecuencia de las reacciones adversas por todas las causas identificadas en 241 pacientes con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída del estudio RUBY expuestas a dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel con una mediana de duración del tratamiento de 43 semanas (rango de 3 a 151 semanas). Para obtener información adicional sobre la seguridad cuando se administra dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel, consulte la ficha técnica respectiva de los productos en combinación.

Las reacciones adversas que se sabe que se producen (conocidas) con dostarlimab en monoterapia, o carboplatino y paclitaxel administrados en monoterapia, pueden ocurrir durante el tratamiento con estos medicamentos en combinación, incluso aunque estas reacciones no fueran notificadas en los estudios clínicos con dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel. Estas reacciones se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 4: Reacciones adversas en pacientes tratados con dostarlimab

	Dostarlimab en monoterapia	Dostarlimab en combinación con quimioterapia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuentes	Anemia ^a	
Trastornos endocrinos		
Muy frecuentes	Hipotiroidismo ^{*b}	Hipotiroidismo ^c
Frecuentes	Hipertiroidismo*, insuficiencia suprarrenal*	Hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal
Poco frecuentes	Tiroiditis ^{*c} , hipofisitis ^d	Tiroiditis
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Poco frecuentes	Diabetes mellitus tipo 1, cetoacidosis diabética	Diabetes mellitus tipo 1
Trastornos del sistema nervioso		
Poco frecuentes	Encefalitis, miastenia grave	Síndrome miasténico ^f
Trastornos oculares		
Poco frecuentes	Uveítis ^g	Uveítis
Trastornos cardíacos		
Poco frecuentes		Miocarditis ^h
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Frecuentes	Neumonitis ^{*i}	Neumonitis
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	Diarrea, náuseas, vómitos	
Frecuentes	Colitis ^{*j} , pancreatitis ^k , gastritis	Colitis ^l
Poco frecuentes	Esofagitis	Pancreatitis, gastritis inmunomediada ^f , vasculitis gastrointestinal ^f
Trastornos hepato biliares		
Frecuentes	Hepatitis ^{*m}	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	Erupción ^{*n} , prurito	Erupción ^o , piel seca
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuentes	Artralgia [*]	
Frecuentes	Mialgia	
Poco frecuentes	Artritis inmunomediada, polimialgia reumática, miositis inmunomediada	Artritis inmunomediada, miositis ^p
Trastornos renales y urinarios		
Poco frecuentes	Nefritis ^{*q}	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		

	Dostarlimab en monoterapia	Dostarlimab en combinación con quimioterapia
Muy frecuentes	Pirexia	Pirexia
Frecuentes	Escalofríos	
Poco frecuentes		Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica ^p
Exploraciones complementarias		
Muy frecuentes	Transaminasas elevadas ^r	Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Frecuentes	Reacciones relacionadas con la perfusión ^{*s}	

* Ver sección “Descripción de reacciones adversas seleccionadas.”

^a Incluye anemia y anemia hemolítica autoinmune

^b Incluye hipotiroidismo e hipotiroidismo autoinmune

^c Incluye tiroiditis y tiroiditis autoinmune

^d Incluye hipofisitis e hipofisitis linfocítica

^e Incluye hipotiroidismo e hipotiroidismo inmunomediado

^f Notificado en el estudio ciego en marcha de dostarlimab en combinación; categoría de frecuencia estimada

^g Incluye uveítis e iridociclitis

^h Incluye miocarditis (en combinación con quimioterapia) y miocarditis inmunomediada en el estudio ciego en marcha de dostarlimab en combinación; categoría de frecuencia estimada.

ⁱ Incluye neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y enfermedad pulmonar inmunomediada

^j Incluye colitis, enterocolitis y enterocolitis inmunomediada

^k Incluye pancreatitis y pancreatitis aguda

^l Incluye colitis (en combinación con quimioterapia) y enteritis notificadas en el estudio en marcha de dostarlimab en combinación

^m Incluye hepatitis, hepatitis autoinmune y citolisis hepática

ⁿ Incluye erupción, erupción maculopapular, eritema, erupción macular, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción papular, eritema multiforme, toxicidad cutánea, erupción medicamentosa, erupción cutánea tóxica, erupción exfoliativa y penfigoide

^o Incluye erupción y erupción maculopapular

^p Notificado en el estudio en marcha de dostarlimab en combinación

^q Incluye nefritis y nefritis tubulointersticial

^r Incluye transaminasas elevadas, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada e hipertransaminasemia

^s Incluye reacciones relacionadas con la perfusión e hipersensibilidad.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas seleccionadas que se describen a continuación se basan en la información de seguridad de dostarlimab en una base de datos de seguridad de monoterapia combinada de 605 pacientes del estudio GARNET, en pacientes con CE u otros tumores sólidos avanzados. Las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario se definieron como acontecimientos de grado 2 y superior; las frecuencias que se indican a continuación excluyen los acontecimientos de grado 1. Las directrices para el manejo de estas reacciones adversas se describen en la sección 4.2.

Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (ver sección 4.4)

Neumonitis relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo neumonitis relacionada con el sistema inmunitario en 14 (2,3 %) pacientes, incluidas neumonitis de grado 2 (1,3 %), grado 3 (0,8 %) y grado 4 (0,2 %). La neumonitis condujo a la suspensión definitiva de dostarlimab en 8 (1,3 %) de las pacientes.

Para las 11 (78,6 %) pacientes que padecieron neumonitis se necesitaron corticosteroides sistémicos (prednisona \geq 40 mg al día o equivalente). La neumonitis se resolvió en 11 (78,6%) pacientes.

Colitis relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo colitis en 8 (1,3 %) pacientes, incluida colitis de grado 2 (0,7 %) y grado 3 (0,7 %). La colitis no condujo a la suspensión definitiva de dostarlimab en ninguna de las pacientes.

Para 5 pacientes (62,5 %) se necesitaron corticosteroides sistémicos (prednisona \geq 40 mg al día o equivalente). La colitis se resolvió en 5 (62,5 %) de las pacientes que experimentaron colitis.

Hepatitis relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo hepatitis en 3 (0,5 %) pacientes, todas ellas fueron de grado 3. Se necesitaron corticosteroides sistémicos (prednisona \geq 40 mg al día o equivalente) en 2 (66,7 %) pacientes. La hepatitis condujo a la suspensión definitiva de dostarlimab en 1 (0,2 %) paciente y se resolvió en 2 de las 3 pacientes.

Endocrinopatías mediadas por el sistema inmunitario

Se produjo hipotiroidismo en 46 (7,6 %) pacientes, todos de grado 2. El hipotiroidismo no condujo en ningún caso a la suspensión definitiva de dostarlimab y se resolvió en 17 (37,0 %) de las pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en 14 (2,3 %) pacientes, incluido de grado 2 (2,1 %) y grado 3 (0,2 %). El hipertiroidismo no condujo a la suspensión definitiva de dostarlimab y se resolvió en 10 (71,4 %) de las pacientes.

Se produjo tiroiditis en 3 (0,5 %) pacientes; todos de grado 2. Ninguno de los dos casos de tiroiditis se resolvió; no hubo suspensiones definitivas de dostarlimab debido a la tiroiditis.

Se produjo insuficiencia suprarrenal en 7 (1,2 %) pacientes, incluido de grado 2 (0,5 %) y grado 3 (0,7 %). La insuficiencia suprarrenal condujo a la suspensión definitiva de dostarlimab en 1 (0,2 %) paciente y se resolvió en 4 (57,1 %) pacientes.

Nefritis mediada por el sistema inmunitario

Se produjo nefritis, incluida nefritis tubulointersticial, en 3 (0,5 %) pacientes; todas fueron de grado 2. Se necesitaron corticosteroides sistémicos (prednisona \geq 40 mg al día o equivalente) en 2 (66,7 %) pacientes que padecían nefritis. La nefritis condujo a la suspensión definitiva de dostarlimab en 1 (0,2 %) paciente y se resolvió en los 3 pacientes.

Erupción relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo erupción relacionada con el sistema inmunitario (erupción, erupción maculopapular, erupción macular, erupción pruriginosa, penfigoide, erupción medicamentosa, toxicidad cutánea, erupción cutánea tóxica) en 31 (5,1 %) pacientes, incluida de grado 3 en 9 (1,5 %) pacientes que recibieron dostarlimab. La mediana de tiempo hasta la aparición de la erupción fue de 57 días (rango de 2 días a 1.485 días). Se necesitaron corticosteroides sistémicos (prednisona \geq 40 mg al día o equivalente) en 9 (29,0 %) pacientes que presentaron erupción. La erupción provocó la suspensión definitiva de dostarlimab en 1 (0,2 %) paciente y se resolvió en 24 (77,4 %) pacientes.

Artralgia relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo artralgia relacionada con el sistema inmunitario en 34 (5,6 %) pacientes. Se notificó artralgia de Grado 3 relacionada con el sistema inmunitario en 5 (0,8 %) pacientes que recibieron dostarlimab. La mediana de tiempo hasta la aparición de la artralgia fue de 94,5 días (rango de 1 día a 840 días). Se necesitaron corticosteroides sistémicos (prednisona \geq 40 mg al día o equivalente) en 3 (8,8 %) pacientes que experimentaron artralgia. La artralgia provocó la suspensión definitiva de dostarlimab en 1 (0,2 %) paciente y se resolvió en 19 (55,9 %) de las pacientes que experimentaron artralgia.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo hipersensibilidad, en 6 (1,0 %) pacientes, incluidas reacciones relacionadas con la perfusión de grado 2 (0,3 %) y grado 3 (0,2 %). Todas las pacientes se recuperaron de la reacción relacionada con la perfusión.

Inmunogenicidad

En el estudio GARNET, se evaluaron anticuerpos anti-fármacos (AAF) en 315 pacientes que recibieron dostarlimab y la incidencia de AAF derivados del tratamiento con dostarlimab fue de 2,5%. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en un 1,3 % de las pacientes. La administración conjunta con carboplatino y paclitaxel no afectó a la inmunogenicidad de dostarlimab. En el estudio RUBY, de las 225 pacientes que fueron tratadas con dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel y evaluables por la presencia de AAF no hubo incidencia de AAF derivados del tratamiento con dostarlimab ni de anticuerpos neutralizantes derivados del tratamiento.

En las pacientes que desarrollaron AAF, no hubo evidencia de alteración en la eficacia o seguridad de dostarlimab.

Pacientes de edad avanzada

De las 605 pacientes tratadas con dostarlimab en monoterapia, el 51,6 % tenía menos de 65 años, el 36,9 % tenía entre 65 y menos de 75 años y el 11,5 % tenían 75 años o más. En general, no se notificaron diferencias respecto a la información de seguridad de las pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y las más jóvenes (< 65 años).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Si se sospecha de sobredosis, se debe monitorizar al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones o efectos adversos, y se debe instaurar tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales y anticuerpos conjugados con fármacos, código ATC: L01FF07

Mecanismo de acción

Dostarlimab es un mAb humanizado del isotipo IgG4 que se une a receptores PD-1 y bloquea las interacciones de unión con sus ligandos PD-L1 y PD-L2. La inhibición de la respuesta inmune mediada por la vía de PD-1 resulta en la inhibición de la función de células T como proliferación, producción de citoquinas y actividad citotóxica. Dostarlimab potencia las respuestas de células T, incluyendo respuestas inmunitarias antitumorales, mediante el bloqueo de la unión de PD-1 a PD-L1 y PD-L2. En modelos tumorales de ratones singénicos, el bloqueo de la actividad de PD-1 resultó en una disminución del crecimiento tumoral.

Eficacia clínica y seguridad

RUBY: Estudio controlado aleatorizado de dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultas con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída.

La eficacia y seguridad de dostarlimab en combinación con carboplatino-paclitaxel fueron investigadas en un estudio en fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en pacientes con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída.

Las pacientes fueron aleatorizadas (1:1) para recibir dostarlimab 500 mg más carboplatino área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) 5 mg/ml/min y paclitaxel 175 mg/m² cada 3 semanas durante

6 ciclos seguidos de 1 000 mg de dostarlimab cada 6 semanas (n = 245) o placebo más carboplatino AUC 5 mg/ml/min y paclitaxel 175 mg/m² cada 3 semanas durante 6 ciclos seguidos de placebo cada 6 semanas (n = 249). La aleatorización se estratificó según el estado de MMR/MSI, la radioterapia pélvica externa previa y el estado de la enfermedad (en recaída, estadio III o estadio IV de nuevo diagnóstico). El tratamiento continuó durante un máximo de 3 años o hasta toxicidad inaceptable, progresión de la enfermedad o decisión del investigador. La evaluación del estado tumoral se realizó cada 6 semanas hasta la semana 25, cada 9 semanas hasta la semana 52 y cada 12 semanas posteriormente. Tras una mediana de seguimiento de 30 meses, 6 de los 53 pacientes aleatorizados a dostarlimab más carboplatino-paclitaxel han recibido el tratamiento durante > 3 años (fecha de corte 1 de marzo de 2023).

Los criterios principales de elegibilidad para el estudio fueron enfermedad en estadio III o estadio IV de nuevo diagnóstico de acuerdo a la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), incluyendo la enfermedad en estadio IIIA a IIIC1 con presencia de enfermedad evaluable o medible según RECIST v.1.1, pacientes en estadio IIIC1 con carcinosarcoma, histología de células claras, serosa o mixta (que contenga ≥10% de carcinosarcoma, histología de células claras o serosa) independientemente de la presencia de enfermedad evaluable o medible por imágenes, enfermedad en estadio IIIC2 o estadio IV independientemente de la presencia de enfermedad evaluable o medible. El estudio también incluyó a pacientes con CE en primera recaída con un bajo potencial de curación mediante radioterapia o cirugía solas o en combinación, incluyendo pacientes que tuvieron primera recaída de la enfermedad y que no habían recibido tratamiento anticanceroso sistémico o que habían recibido tratamiento anticanceroso sistémico previo neoadyuvante/adyuvante y presentaron una recaída o enfermedad progresiva ≥ 6 meses después de finalizar el tratamiento (primera recaída). No se permitió radioterapia previa dentro de los 21 días anteriores al tratamiento del estudio, excluyendo la radioterapia paliativa que se permitió hasta 1 semana antes del tratamiento del estudio.

Las variables primarias de eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador según RECIST v1.1 en sujetos con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída con dMMR/MSI-H y en todos los sujetos (población total por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés)) con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída, y la supervivencia global (SG) en todos los sujetos (población total ITT) con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída.

En el estudio RUBY se evaluó la eficacia en un total de 118 pacientes con CE con dMMR/MSI-H. Los datos demográficos y las características basales fueron: mediana de edad de 64 años (34% de 65 a 74 años y 15% de edad igual o superior a 75 años); 85% de raza blanca, 9% de raza negra, 2% de raza asiática, EF ECOG 0 (57%) o 1 (43%); estadio III de nuevo diagnóstico 21%, estadio IV de nuevo diagnóstico 30%, CE en recaída 49%; carcinoma endometriode 85%, carcinoma mixto 5%, carcinosarcoma 4%, carcinoma seroso 2%, otros 4% y cirugía previa 92%, radioterapia previa (35%), terapia anticancerosa previa (14%).

La identificación del estado tumoral dMMR/MSI-H se determinó prospectivamente en base a determinación local (IHC, PCR o NGS) o central (IHC) cuando no se disponía de resultado local.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 5 y en la Figura 1. Todas las variables se presentan en el análisis primario de la SLP con una mediana de seguimiento de 25 meses. Los resultados de SG se basan en el primer análisis intermedio de SG. El estudio RUBY demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SLP por investigador en los pacientes aleatorizados con dostarlimab más carboplatino-paclitaxel frente a placebo más carboplatino-paclitaxel.

Tabla 5: Resultados de eficacia en RUBY para pacientes con CE con dMMR/MSI-H

Variable	dostarlimab + carboplatino- paclitaxel (N=53) ^a	placebo + carboplatino- paclitaxel (N=65) ^a
Supervivencia libre de progresión (SLP)		
Mediana en meses (IC del 95 %) ^b	No alcanzada	7,7 (5,6; 9,7)

Variable	dostarlimab + carboplatino- paclitaxel (N=53) ^a	placebo + carboplatino- paclitaxel (N=65) ^a
Número (%) de pacientes con acontecimiento	19 (35,8)	47 (72,3)
Hazard Ratio (IC del 95 %) ^c	0,28 (0,16; 0,50)	
Valor de p ^b	<0,0001	
Supervivencia global (SG)^d		
Mediana en meses	No alcanzada	No alcanzada
Número (%) de pacientes con acontecimiento	7 (13,2)	24 (36,9)
Hazard Ratio (IC del 95%) ^c	0,30 (0,13; 0,70)	

IC: intervalo de confianza

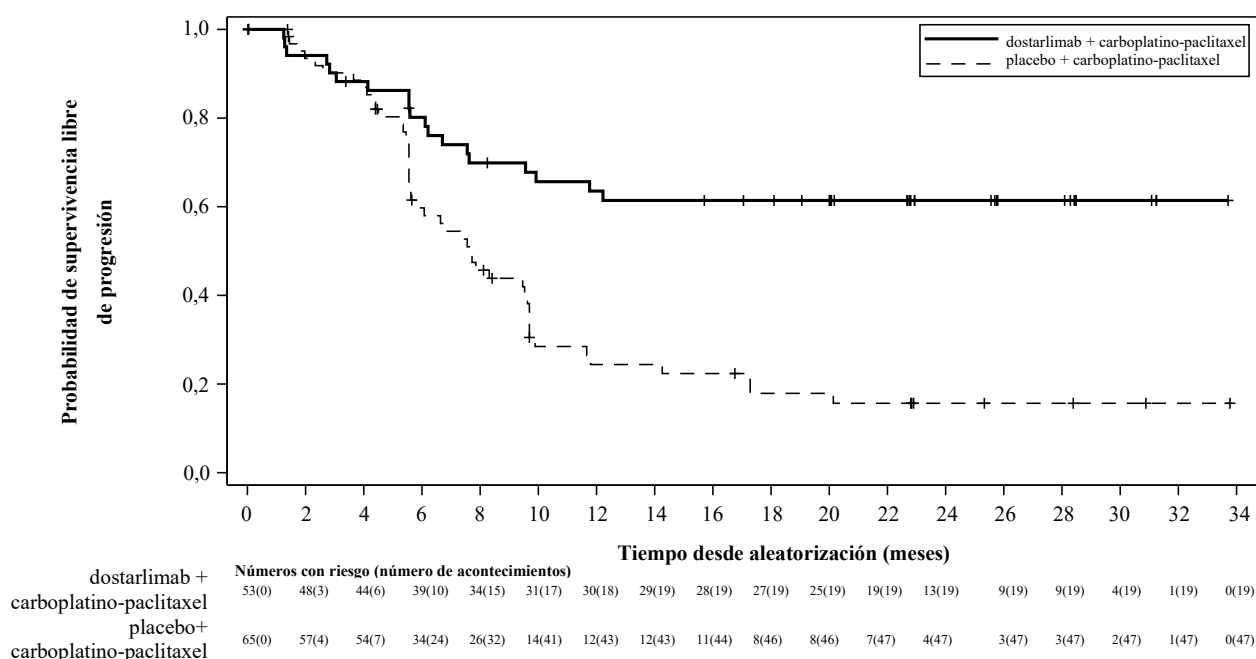
^a Datos de eficacia con una mediana de seguimiento de 25 meses (fecha de corte 28 septiembre 2022).

^b Valor de p unilateral basado en la prueba log-rank estratificada.

^c Basado en el modelo estratificado de regresión de Cox.

^d No estadísticamente significativo, ya que no se realizaron pruebas de hipótesis para la supervivencia global en la población dMMR/MSI-H.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión evaluada por investigador en pacientes con CE con dMMR/MSI-H (estudio RUBY)



GARNET: pacientes adultos con CE dMMR/MSI-H en recaída o avanzado que han progresado durante o después de un tratamiento basado en platino.

La eficacia y seguridad de dostarlimab en monoterapia fueron investigadas en el estudio GARNET, un estudio multicéntrico, no controlado, de cohortes paralelas múltiples, abierto. En el estudio GARNET se incluyeron cohortes de expansión en sujetos con tumores sólidos avanzados o en recaída con opciones de tratamiento disponibles limitadas. La cohorte A1 incluye a pacientes con CE con dMMR/MSI-H que han progresado durante o después de un tratamiento basado en platino.

Los pacientes recibieron 500 mg de dostarlimab cada 3 semanas durante 4 ciclos seguidos de

1.000 mg de dostarlimab cada 6 semanas. El tratamiento continuó hasta toxicidad inaceptable o hasta progresión de la enfermedad hasta una duración de dos años.

Las variables principales de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta (DOR) evaluadas mediante revisión central independiente enmascarada de radiólogos (BICR, por sus siglas en inglés) usando los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST) v 1.1. La población de eficacia fue definida como pacientes que tenían enfermedad medible mediante BICR al inicio del estudio y tenían un seguimiento de al menos 24 semanas o tuvieron menos de 24 semanas de seguimiento y se suspendió el tratamiento debido a acontecimientos adversos o progresión de la enfermedad.

La eficacia del estudio GARNET se evaluó en un total de 143 pacientes con CE con dMMR/MSI-H. En estas 143 pacientes, las características basales fueron: mediana de edad de 65 años (52 % de edad igual o superior a 65 años); 77 % de raza blanca; 3,5 % de raza asiática, 2,8 % de raza negra; y EF ECOG 0 (39 %) o 1 (61 %). En el momento del diagnóstico, 21 % de las pacientes con dMMR/MSI-H presentaban en estadio IV de acuerdo a la FIGO. Al inicio del estudio (el estadio FIGO más reciente), 67 % de las pacientes presentaban estadio IV según FIGO. La mediana del número de líneas de tratamiento previas fue uno: 63 % de las pacientes habían recibido una línea de tratamiento previa, 37 % dos o más líneas de tratamiento previas. Cuarenta y nueve pacientes (34 %) recibieron tratamiento sólo en el contexto neoadyuvante o adyuvante antes de participar en el estudio.

La identificación del estado tumoral dMMR/MSI-H se determinó prospectivamente en base a pruebas de determinación locales. Se utilizaron técnicas de diagnóstico locales (IHC, PCR o NGS) disponibles en cada centro para la detección de la expresión dMMR/MSI-H en muestras tumorales. La mayoría de los centros utilizaron IHC, ya que era la técnica disponible más común.

La Tabla 6 incluye los datos de eficacia para las 143 pacientes. La mediana de duración del tratamiento en semanas fue de 34 (rango de 2 a 220). Veinticuatro por ciento de las pacientes que recibieron cualquier cantidad de dostarlimab, recibieron tratamiento >102 semanas (2 años).

Tabla 6: Resultados de eficacia del estudio GARNET para pacientes con CE con dMMR/MSI-H

Variable	Resultados (N=143) ^a
Tasa de respuesta objetiva (ORR)	
ORR n (%) (IC 95 %)	65 (45,5) (37,1; 54,0)
Tasa de respuesta completa, n (%)	23 (16,1)
Tasa de respuesta parcial, n (%)	42 (29,4)
Duración de la respuesta (DOR)^b	
Mediana en meses	No alcanzada
Pacientes con duración ≥ 12 meses, n (%)	52 (80,0)
Pacientes con duración ≥ 24 meses, n (%)	29 (44,6)
Tasa de control de la enfermedad (DCR)^c	
DCR n (%) (IC 95 %)	86 (60,1) (51,6; 68,2)

IC: intervalo de confianza

^a Datos de eficacia con una mediana de seguimiento de 27,6 meses (fecha de corte de los datos 01 Nov 2021)

^b Para las pacientes con respuesta parcial o completa.

^c Incluye pacientes con respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable de al menos 12 semanas.

Eficacia y estado de PD-L1

Se observó actividad clínica independientemente de la puntuación positiva combinada (CPS, por sus siglas en inglés) de PD-L1 del tumor, determinada mediante IHC. La relación entre el estado de PD-L1 y la eficacia se analizó post-hoc en las pacientes con muestras de tejido disponibles (N = 81) de la

población de eficacia de la cohorte A1 del estudio GARNET, utilizando una fecha de corte de datos del 1 de marzo de 2020. Entre 23 pacientes con CPS de PD-L1 < 1 %, la ORR fue de 30,4 % (7/23; IC del 95%: 13,2; 52,9) y entre 58 pacientes con CPS de PD-L1 ≥ 1 %, la ORR fue del 55,2 % (32/58; IC del 95%: 41,5; 68,3).

Pacientes de edad avanzada

De las 108 pacientes que fueron tratadas con dostarlimab en la población de eficacia del estudio GARNET, el 50% tenían más de 65 años.

Se observaron resultados consistentes en las pacientes de edad avanzada, donde la ORR por BICR (IC del 95 %) fue del 42,6 % (29,2 %, 56,8 %) en pacientes ≥65 años.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con dostarlimab en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de todas las patologías incluidas en la categoría de neoplasias malignas, excepto tejido hematopoyético y linfoide (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha evaluado la farmacocinética (FC) de dostarlimab en monoterapia y cuando se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel.

Dostarlimab en monoterapia o en combinación con carboplatino y paclitaxel se caracterizó utilizando un análisis farmacocinético (FC) poblacional de 869 pacientes con varios tumores sólidos, incluidas 546 pacientes con CE. En monoterapia, cuando se dosifica a la dosis terapéutica recomendada (500 mg administrados por vía intravenosa cada 3 semanas para 4 dosis, seguido de 1 000 mg cada 6 semanas), o en combinación con carboplatino y paclitaxel a la dosis terapéutica recomendada (500 mg administrados por vía intravenosa cada 3 semanas durante 6 dosis, seguidos de 1 000 mg cada 6 semanas), dostarlimab muestra una acumulación aproximadamente de dos veces (C_{min}), de acuerdo a la semivida terminal ($t_{1/2}$). La exposición de dostarlimab en monoterapia y/o en combinación con carboplatino y paclitaxel fue similar.

Absorción

Dostarlimab se administra por vía intravenosa y por lo tanto las estimaciones de absorción no son aplicables.

Distribución

El volumen de distribución medio de dostarlimab en el estado estacionario es aproximadamente de 5,8 l (CV % del 14,9%).

Biotransformación

Dostarlimab es un mAb IgG4 terapéutico que se cree que se cataboliza en péptidos pequeños, aminoácidos, y pequeños carbohidratos por el lisosoma a través de endocitosis en fase fluida o mediada por receptor. Los productos de degradación se eliminan por excreción renal o se devuelven a la reserva de nutrientes sin efectos biológicos.

Eliminación

El aclaramiento medio es de 0,007 l/h (CV% del 30,2 %) en el estado estacionario. La $t_{1/2}$ en el estado estacionario es de 23,2 días (CV% del 20,8 %).

Se estimó que el aclaramiento de dostarlimab era un 7,8 % inferior cuando se administraba dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel. No se observó ninguna repercusión significativa en la exposición a dostarlimab.

Linealidad/No linealidad

La exposición (tanto la concentración máxima [$C_{m\acute{a}x}$] como el área bajo la curva concentración-tiempo, [AUC_{0-tau}] y [AUC_{0-inf}]) fue aproximadamente proporcional a la dosis.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

En base a las relaciones de exposición de eficacia y seguridad, no existen diferencias clínicamente significativas en la eficacia y seguridad al duplicar la exposición a dostarlimab. La ocupación total del receptor medida por el ensayo funcional de unión directa a PD-1 y producción de interleuquina 2 (IL-2) se mantuvo durante el intervalo de dosis en el régimen de dosificación terapéutico recomendado.

Poblaciones especiales

Un análisis FC poblacional de los datos de pacientes indica que no hay efectos clínicamente importantes de edad (rango: de 24 a 86 años), género o raza, etnia, o tipo de tumor sobre el aclaramiento de dostarlimab.

Insuficiencia renal

Se evaluó la insuficiencia renal en base al aclaramiento de creatinina estimado [CL_{CR} ml/min] (normal: $CL_{CR} \geq 90$ ml/min; n = 305; leve: $CL_{CR} = 60-89$ ml/min; n = 397; moderada: $CL_{CR} = 30-59$ ml/min; n = 164; grave: $CL_{CR} = 15-29$ ml/min; n = 3 y ERT: $CL_{CR} < 15$ ml/min; n = 1). Se evaluó el efecto de la insuficiencia renal sobre el aclaramiento de dostarlimab mediante análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada en comparación con pacientes con función renal normal. No se encontraron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de dostarlimab entre pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y pacientes con función renal normal. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

Se evaluó la insuficiencia hepática según se define utilizando los criterios de disfunción hepática del Instituto Nacional de Cáncer de EE.UU. por bilirrubina total y AST (Normal: bilirrubina total (BT) y $AST \leq$ límite superior de normalidad (LSN), n=772 ; leve: $BT > LSN$ a $1,5 LSN$ o $AST > LSN$, n=92 ; y moderada: $BT > 1,5-3 LSN$, cualquier AST, n=5). El efecto de la insuficiencia hepática sobre el aclaramiento de dostarlimab se evaluó mediante análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con insuficiencia hepática leve en comparación con pacientes con función hepática normal. No se encontraron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de dostarlimab entre pacientes con insuficiencia hepática leve y función hepática normal. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada y no hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas de hasta 3 meses de duración en el mono cynomolgus. No se han realizado estudios para evaluar la potencial carcinogenicidad o genotoxicidad de dostarlimab. No se han realizado estudios de toxicidad de reproducción y desarrollo en animales con dostarlimab. Se ha demostrado que el bloqueo de la señalización PD-L1 en modelos murinos de embarazo altera la tolerancia al feto y conduce a un aumento de pérdidas fetales. Estos resultados indican un riesgo potencial de que la administración de dostarlimab durante el embarazo pueda causar daño fetal, incluido un aumento de las tasas de aborto o muerte fetal.

No se observaron efectos notables en los órganos reproductores masculinos y femeninos en monos en los estudios de toxicología de dosis repetidas de 1 mes y 3 meses; sin embargo, estos resultados pueden no ser representativos en absoluto del potencial riesgo clínico debido a la inmadurez del sistema reproductivo de los animales utilizados en los estudios. Por tanto, se desconoce la toxicidad para la fertilidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Citrato trisódico dihidrato
Ácido cítrico monohidrato
Hidrocloruro de L-arginina
Cloruro sódico
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años.

Después de la dilución

Si no se usa inmediatamente, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de 24 horas a 2 °C – 8 °C y 6 horas a temperatura ambiente (hasta 25 °C) desde el momento de la preparación/dilución hasta el final de la administración.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C – 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original hasta el momento de la preparación para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente de borosilicato tipo I de 10 ml, con un tapón de elastómero de clorobutilo gris laminado con fluoropolímero, sellado con una tapa desprendible de aluminio que contiene 500 mg de dostarlimab.

Cada estuche contiene un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación/dilución

Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar partículas y cambio de color antes de su administración. JEMPERLI es una solución ligeramente opalescente de incolora a amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.

JEMPERLI es compatible con una bolsa para administración intravenosa hecha de cloruro de polivinilo (PVC, por sus siglas en inglés) con o sin di(2-etilhexilo) ftalato (DEHP, por sus siglas en inglés), etileno vinil acetato, polietileno (PE), polipropileno (PP) o mezcla de poliolefinas (PP+PE) y una jeringa hecha de PP.

Para la dosis de 500 mg, extraer 10 ml de JEMPERLI del vial y transferirlos a una bolsa para administración intravenosa que contenga una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o una solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5 %). La concentración final de la solución diluida debe estar entre 2 mg/ml y 10 mg/ml. Esto puede requerir la extracción de un volumen del diluyente de la bolsa para administración intravenosa antes de añadir el volumen de JEMPERLI a la bolsa intravenosa.

- Por ejemplo, si se prepara una dosis de 500 mg en una bolsa intravenosa de diluyente de 250 ml, para alcanzar una concentración de 2 mg/ml se necesitaría extraer 10 ml de diluyente de la bolsa para administración intravenosa de 250 ml. Después se extraerían 10 ml de JEMPERLI del vial y se transferirían a la bolsa para administración intravenosa.

Para la dosis de 1.000 mg, extraer 10 ml de JEMPERLI de cada uno de los dos viales (extraer un total de 20 ml) y transferirlos a una bolsa para administración intravenosa que contenga una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o una solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5 %). La concentración final de la solución diluida debe estar entre 2 mg/ml y 10 mg/ml. Esto puede requerir la extracción de un volumen del diluyente de la bolsa para administración intravenosa antes de añadir el volumen de JEMPERLI a la bolsa intravenosa.

- Por ejemplo, si se prepara una dosis de 1 000 mg en una bolsa intravenosa de diluyente de 500 ml, para alcanzar una concentración de 2 mg/ml se necesitaría extraer 20 ml de diluyente de la bolsa para administración intravenosa de 500 ml. Después se extraerían 10 ml de JEMPERLI de cada uno de los dos viales, un total de 20 ml, y se transferirían a la bolsa para administración intravenosa.

Mezclar la solución diluida mediante inversión suave. No agitar la bolsa para perfusión. Desechar cualquier parte no utilizada que quede en el vial.

Almacenamiento

Conservar en el envase original hasta el momento de su preparación para protegerlo de la luz. La dosis preparada puede almacenarse de alguna de las siguientes maneras:

- A temperatura ambiente hasta 25 °C durante no más de 6 horas desde el momento de la dilución hasta el final de la perfusión.
- En refrigeración entre 2 °C y 8 °C durante no más de 24 horas desde el momento de la dilución hasta el final de la perfusión. Si está en refrigeración, dejar que la solución diluida alcance la temperatura ambiente antes de la administración.

Administración

JEMPERLI se debe administrar por perfusión intravenosa utilizando una bomba de perfusión intravenosa durante 30 minutos por un profesional sanitario. Los tubos deben estar hechos de PVC, silicona curada con platino o PP; los conectores de PVC o policarbonato y las agujas de acero inoxidable. Durante la administración de JEMPERLI se deben usar filtros en línea de polietersulfona (PES) de 0,2 o 0,22 micras.

JEMPERLI no se debe administrar como inyección intravenosa o bolus.

No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1538/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/abril/2021

Fecha de la última renovación: 15/febrero/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPs cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107^{quater}, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes de la comercialización de JEMPERLI (dostarlimab) en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar con la Autoridad Nacional Competente el contenido y formato del programa sobre prevención de riesgos.

El programa sobre prevención de riesgos está dirigido a incrementar el conocimiento de las pacientes sobre los signos y síntomas de potenciales reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario asociado con el tratamiento de dostarlimab.

El TAC se asegurará de que en cada Estado Miembro en el que se comercialice JEMPERLI, a todos los profesionales sanitarios, que se espera que prescriban JEMPERLI, se les proporcione el material informativo:

- Tarjeta de Información para el Paciente.

La **Tarjeta de Información para el Paciente** incluirá los siguientes mensajes claves:

- Descripción de los principales signos y síntomas de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario.
- La importancia de comunicarlas inmediatamente al médico/enfermero que le trata si los síntomas aparecen o empeoran y la importancia de no intentar tratarse uno mismo.
- La importancia de llevar la Tarjeta de Información para el Paciente en todo momento y de enseñarla en todas las visitas médicas a profesionales sanitarios que no sean su médico prescriptor (por ej. profesionales sanitarios de urgencias).
- Incluye los datos de contacto del médico que prescribe JEMPERLI y un mensaje de advertencia de que el paciente está a tratamiento con JEMPERLI para el resto de los profesionales sanitarios en cualquier momento, incluyendo condiciones de emergencia.

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio posautorización de eficacia (EPAE): para caracterizar más a fondo la eficacia de dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio (CE) avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos/inestabilidad de microsatélites alta y que son candidatas a terapia sistémica, el TAC debe proporcionar los resultados del análisis final de SG del estudio RUBY parte 1. Debe presentarse el informe final del estudio.	30 de junio 2029

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

JEMPERLI 500 mg concentrado para solución para perfusión
dostarlimab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de 10 ml de concentrado estéril contiene 500 mg de dostarlimab.
Cada ml de concentrado estéril contiene 50 mg de dostarlimab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: citrato trisódico dihidrato; ácido cítrico monohidrato; hidrócloruro de L-arginina; cloruro sódico; polisorbato 80; agua para preparaciones inyectables.
Para más información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial de 10 ml (500 mg)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Leer el prospecto para consultar el periodo de validez del medicamento reconstituido.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Dublín 24
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1538/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

JEMPERLI 500 mg concentrado estéril
dostarlimab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 ml (500 mg)

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

JEMPERLI 500 mg concentrado para solución para perfusión dostarlimab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico le proporcionará la Tarjeta de Información para el Paciente. Asegúrese de llevar consigo la Tarjeta de Información para el Paciente mientras dure el tratamiento con JEMPERLI.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es JEMPERLI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que se le administre JEMPERLI
3. Cómo se administra JEMPERLI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de JEMPERLI
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es JEMPERLI y para qué se utiliza

JEMPERLI contiene el principio activo dostarlimab, que es un *anticuerpo monoclonal*, un tipo de proteína diseñada para reconocer y unirse a una sustancia diana específica en el cuerpo.

JEMPERLI actúa ayudando a su sistema inmunitario a combatir el cáncer.

JEMPERLI se utiliza en adultos para tratar un tipo de cáncer llamado *cáncer de endometrio* (cáncer del revestimiento del útero). JEMPERLI se administra cuando el tumor se ha diseminado o no se puede extirpar mediante cirugía, y la paciente ha progresado durante o después de un tratamiento previo.

JEMPERLI se puede administrar en combinación con otros medicamentos frente al cáncer. Es importante que lea también los prospectos de los otros medicamentos frente al cáncer que pueda estar recibiendo. Si tiene alguna pregunta sobre estos medicamentos, consulte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de que se le administre JEMPERLI

No se le debe administrar JEMPERLI:

- si es alérgico a dostarlimab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de que se le administre JEMPERLI si tiene:

- problemas del sistema inmunitario;
- problemas respiratorios o pulmonares;
- problemas de hígado o riñón;
- erupción grave;

- otros problemas médicos.

Síntomas a los que debe prestar atención

JEMPERLI puede causar algunos efectos adversos graves, que en algunos casos pueden poner en peligro la vida y provocar la muerte. Estos efectos adversos pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, o incluso después de que su tratamiento haya terminado. Puede tener más de un efecto adverso al mismo tiempo.

Usted debe conocer los posibles síntomas, de manera que su médico pueda darle tratamiento para los efectos adversos si fuera necesario.

➔ **Lea la información** bajo ‘Síntomas de efectos adversos graves’ en la sección 4. Consulte a su médico o enfermero si tiene alguna pregunta o preocupación.

Niños y adolescentes

JEMPERLI no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y JEMPERLI

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos pueden influir en el efecto de JEMPERLI:

- medicamentos que debiliten su sistema inmunitario – por ejemplo, *corticosteroides*, como la prednisona.

➔ **Informe a su médico** si está tomando alguno de estos medicamentos.

Sin embargo, una vez que reciba tratamiento con JEMPERLI, su médico le puede administrar corticosteroides para reducir los efectos adversos que pueda tener.

Embarazo

- **No se le debe administrar JEMPERLI si está embarazada** a menos que su médico se lo recomiende específicamente.
- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de que se le administre este medicamento.
- JEMPERLI puede causar efectos dañinos o la muerte del feto.
- Si es usted una mujer que podría quedarse embarazada, debe usar un método **anticonceptivo** efectivo mientras esté recibiendo tratamiento con JEMPERLI y durante al menos 4 meses después de su última dosis.

Lactancia

- Si está dando el pecho, **consulte a su médico** antes de recibir este medicamento.
- **No debe dar el pecho** cuando esté en tratamiento y durante al menos 4 meses después de su última dosis de JEMPERLI.
- Se desconoce si el principio activo de JEMPERLI pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que JEMPERLI afecte a su capacidad para conducir y usar máquinas. Sin embargo, si tiene efectos adversos que afecten a su capacidad de concentración y reacción, debe tener cuidado al conducir o utilizar máquinas.

JEMPERLI contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”. Sin embargo, antes de que JEMPERLI se le administre, se mezcla con una solución que puede contener sodio. Consulte a su médico si sigue una dieta baja en sodio.

3. Cómo se administra JEMPERLI

JEMPERLI se le administrará en un hospital o clínica bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Cuando JEMPERLI se administra en monoterapia, la dosis recomendada de JEMPERLI es de 500 mg cada 3 semanas para 4 dosis, seguidas de 1 000 mg cada 6 semanas para las dosis posteriores.

Cuando JEMPERLI se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel, la dosis recomendada de JEMPERLI es 500 mg cada 3 semanas para 6 dosis, seguidas de 1 000 mg cada 6 semanas para las dosis posteriores.

Su médico le administrará JEMPERLI en vena por goteo (*perfusión intravenosa*) durante unos 30 minutos.

Su médico decidirá cuántos tratamientos (ciclos) necesita.

Si olvidó una cita para recibir JEMPERLI

➔ **Contacte con su médico u hospital inmediatamente** para volver a programar su cita.

Es muy importante que no omita ninguna dosis de este medicamento.

Si interrumpe el tratamiento con JEMPERLI

Interrumpir su tratamiento puede detener el efecto del medicamento. No interrumpa el tratamiento con JEMPERLI a menos que lo haya comentado con su médico.

Tarjeta de Información para el Paciente

La información importante de este prospecto se puede encontrar en la Tarjeta de Información para el Paciente que le entregó su médico. Es importante que conserve esta Tarjeta de Información para el Paciente y se la muestre a su pareja o a sus cuidadores.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos de los efectos adversos pueden ser graves y es necesario que sepa a qué síntomas debe prestar atención.

Síntomas de efectos adversos graves

JEMPERLI puede causar efectos adversos graves. Si presenta síntomas **debe informar a su médico o enfermero lo antes posible**. Su médico puede darle otros medicamentos para prevenir complicaciones más graves y reducir sus síntomas. Su médico podría decidir que debe omitir una dosis de JEMPERLI o interrumpir el tratamiento por completo.

Afecciones	Posibles síntomas
Inflamación de los pulmones (<i>neumonitis</i>)	<ul style="list-style-type: none">• falta de aliento• dolor en el pecho• tos o empeoramiento de la tos
Inflamación de los intestinos (<i>colitis, enteritis, vasculitis gastrointestinal</i>)	<ul style="list-style-type: none">• diarrea, o más deposiciones de lo normal• heces negras, alquitranadas o pegajosas; sangre o mucosidad en las heces• dolor o sensibilidad graves en el estómago

	<ul style="list-style-type: none"> • malestar (<i>náuseas</i>), vómitos
Inflamación del esófago y el estómago (<i>esofagitis, gastritis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • dificultad para tragar • disminución del apetito • ardor en el pecho (ardor de estómago) • dolor de pecho o de la parte superior del abdomen • malestar (<i>náuseas</i>), vómitos
Inflamación del hígado (<i>hepatitis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • malestar (<i>náuseas</i>), vómitos • pérdida de apetito • dolor en la parte derecha del abdomen (estómago) • coloración amarilla de la piel o de la parte blanca de los ojos • orina de color oscuro • sangrado o cardenales que aparecen con más facilidad de la habitual
Inflamación de las glándulas endocrinas (<i>especialmente tiroides, pituitaria, suprarrenal, páncreas</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • latidos del corazón acelerados • pérdida de peso o aumento de peso • aumento de la sudoración • pérdida de pelo • sensación de frío • estreñimiento • dolor abdominal • voz más profunda • dolores musculares • mareo o desmayo • dolor de cabeza que no desaparece o dolor de cabeza inusual
Diabetes tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética (ácido en la sangre producido por la diabetes)	<ul style="list-style-type: none"> • sensación de más hambre o sed de la habitual • necesidad de orinar con más frecuencia incluso durante la noche • pérdida de peso • malestar (<i>náuseas</i>), vómitos • dolor de estómago • sensación de cansancio • somnolencia inusual • dificultad para pensar con claridad • aliento con olor dulce o afrutado • respiración profunda o acelerada
Inflamación de los riñones (<i>nefritis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • cambios en la cantidad o en el color de la orina • hinchazón de los tobillos • pérdida de apetito • sangre en la orina
Inflamación de la piel	<ul style="list-style-type: none"> • erupción, picor, piel seca, descamación o lesiones cutáneas • úlceras en la boca, nariz, garganta o área genital
Inflamación del músculo cardíaco (<i>miocarditis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • dificultad para respirar • mareo o desmayo • fiebre • dolor y opresión en el pecho • síntomas similares a los de la gripe
Inflamación del cerebro y del sistema nervioso (<i>síndrome miasténico/miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • rigidez de cuello • dolor de cabeza • fiebre, escalofríos • vómitos • fotosensibilidad ocular

	<ul style="list-style-type: none"> • debilidad de los músculos del ojo, párpados caídos • ojos secos y visión borrosa • dificultad para tragar, boca seca • alteración del habla • confusión y somnolencia • mareos • sensación de pinchazos o agujetas en las manos y los pies • dolor muscular • dificultad para andar o para levantar objetos • latidos/frecuencia cardíaca o presión arterial anormales
Inflamación de la médula espinal (<i>mielitis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • dolor • entumecimiento • hormigueo o debilidad en los brazos o piernas • problemas en la vejiga o intestino, incluyendo necesidad de orinar con más frecuencia, incontinencia urinaria, dificultad para orinar y estreñimiento
Inflamación de los ojos	<ul style="list-style-type: none"> • cambios en la visión
Inflamación de otros órganos	<ul style="list-style-type: none"> • dolores articulares o musculares graves o persistentes • debilidad muscular grave • manos o pies hinchados o fríos • sensación de cansancio

Reacciones relacionadas con la perfusión

Algunas personas pueden tener reacciones de tipo alérgico cuando reciben una perfusión. Suelen aparecer en cuestión de minutos u horas, pero pueden aparecer hasta 24 horas después del tratamiento.

Los síntomas incluyen:

- falta de aliento o sibilancia;
- picor o erupción;
- rubor (enrojecimiento de la piel);
- mareo;
- escalofríos o temblor;
- fiebre;
- caída de la presión arterial (sensación de pérdida del conocimiento).

Rechazo de trasplantes de órganos sólidos y otras complicaciones, incluida la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), en personas que han recibido un trasplante de médula ósea (células madre) que utiliza células madre de donantes (allogénicos). Estas complicaciones pueden ser graves y provocar la muerte. Estas complicaciones pueden ocurrir si se ha sometido a un trasplante antes o después de recibir tratamiento con JEMPERLI. Su médico le realizará un seguimiento para detectar estas complicaciones.

➔ **Busque atención médica de inmediato** si cree que puede estar teniendo una reacción.

Los siguientes efectos adversos se han notificado con JEMPERLI en monoterapia.

Efectos adversos muy frecuentes – (pueden afectar a **más de 1 de cada 10** personas):

- disminución del número de glóbulos rojos (*anemia*);
- actividad reducida de la glándula tiroides;
- diarrea; malestar (*náuseas*) y vómitos;
- enrojecimiento o erupción en la piel; ampollas en la piel o membranas mucosas; picor en la piel;
- dolor articular;
- temperatura elevada, fiebre;
- aumento de los niveles de enzimas hepáticas en sangre.

➔ **Consulte la tabla** anterior para ver los síntomas de posibles efectos adversos graves.

Efectos adversos frecuentes – (pueden afectar **hasta 1 de cada 10** personas):

- glándula tiroides sobreactiva;
- disminución de la secreción de hormonas suprarrenales (*insuficiencia suprarrenal*);
- inflamación del pulmón;
- inflamación de la mucosa del intestino (*colon*);
- inflamación del páncreas;
- inflamación del estómago;
- inflamación del hígado;
- dolor en músculos;
- escalofríos;
- reacción a la perfusión;
- reacción de hipersensibilidad a la perfusión.

➔ **Consulte la tabla** anterior para ver los síntomas de posibles efectos adversos graves.

Efectos adversos poco frecuentes – (pueden afectar **hasta 1 de cada 100** personas):

- inflamación del cerebro;
- destrucción de los glóbulos rojos (*anemia hemolítica autoinmune*);
- inflamación de la glándula pituitaria, situada en la base del cerebro;
- inflamación de la glándula tiroides;
- diabetes tipo 1 o complicaciones diabéticas (*cetoacidosis diabética*);
- inflamación del esófago;
- una alteración donde los músculos se debilitan y se produce una fatiga rápida de los músculos (*miastenia grave*);
- inflamación de las articulaciones;
- inflamación de los músculos;
- inflamación del ojo – del iris (parte coloreada del ojo) y del cuerpo ciliar (área alrededor del iris);
- inflamación de los riñones.

➔ **Consulte la tabla** anterior para ver los síntomas de posibles efectos adversos graves.

Los siguientes efectos adversos se han notificado con JEMPERLI cuando se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel.

Efectos adversos muy frecuentes – (pueden afectar a **más de 1 de cada 10** personas):

- actividad reducida de la glándula tiroides;
- erupción cutánea;
- piel seca;
- temperatura elevada, fiebre;
- aumento de los niveles de enzimas hepáticas en sangre.

➔ **Consulte la tabla** anterior para ver los síntomas de posibles efectos adversos graves.

Efectos adversos frecuentes – (pueden afectar **hasta 1 de cada 10** personas):

- glándula tiroides sobreactiva;
- disminución de la secreción de hormonas suprarrenales (*insuficiencia suprarrenal*);
- inflamación del pulmón;
- inflamación de la mucosa del intestino (*colon*).

➔ **Consulte la tabla** anterior para ver los síntomas de posibles efectos adversos graves.

Efectos adversos poco frecuentes – (pueden afectar **hasta 1 de cada 100** personas):

- inflamación de la glándula tiroides;
- diabetes tipo 1;
- una alteración donde los músculos se debilitan y se produce una fatiga rápida de los músculos (*miastenia grave*);
- inflamación del músculo cardíaco;

- inflamación del páncreas;
 - inflamación del estómago;
 - inflamación de los vasos sanguíneos en el esófago, el estómago o el intestino;
 - inflamación del ojo;
 - inflamación de las articulaciones;
 - inflamación de los músculos;
 - inflamación general del cuerpo.
- ➔ **Consulte la tabla** anterior para ver los síntomas de posibles efectos adversos graves.

➔ **Contacte con su médico o enfermero lo antes posible** si desarrolla alguno de estos síntomas.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de JEMPERLI

JEMPERLI se le administrará en un hospital o clínica y los profesionales sanitarios serán responsables de su almacenamiento.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2 °C – 8 °C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Si la perfusión preparada no se usa inmediatamente, puede almacenarse hasta 24 horas entre 2 °C y 8 °C, o 6 horas a temperatura ambiente (hasta 25 °C) desde el momento de la preparación/dilución hasta el final de la administración.

No utilice este medicamento si observa partículas visibles.

No conservar el medicamento que no ha utilizado para su reutilización. Todo medicamento no utilizado o material residual se debe eliminar de acuerdo a los requisitos locales. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de JEMPERLI

- El principio activo es dostarlimab.
- Un vial de 10 ml de concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril) contiene 500 mg de dostarlimab.
- Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 50 mg de dostarlimab.
- Los demás componentes son citrato trisódico dihidrato; ácido cítrico monohidrato; hidrócloruro de L-arginina; cloruro sódico; polisorbato 80; y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2).

Aspecto del producto y contenido del envase

JEMPERLI es una solución transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarilla, esencialmente sin partículas visibles.

Está disponible en envases que contienen un vial de vidrio.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0

at.info@gsk.com

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Preparación/dilución, conservación y administración de la solución para perfusión:

- Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar por si tienen partículas extrañas y cambio de color antes de la administración. JEMPERLI es una solución ligeramente opalescente, incolora a amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- JEMPERLI es compatible con una bolsa para administración intravenosa hecha de cloruro de polivinilo (PVC, por sus siglas en inglés) con o sin di(2-etilhexilo) ftalato (DEHP, por sus siglas en inglés), etileno vinil acetato, polietileno (PE), polipropileno (PP) o mezcla de poliolefinas (PP+PE) y una jeringa hecha de PP.
- Para la dosis de 500 mg, extraer 10 ml de JEMPERLI de un vial y transferirlos a una bolsa para administración intravenosa que contenga una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %), o una solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5 %). La concentración final de la solución diluida debe estar entre 2 mg/ml y 10 mg/ml. Esto puede requerir la extracción de un volumen del diluyente de la bolsa para administración intravenosa antes de añadir el volumen de JEMPERLI a la bolsa intravenosa.
 - Por ejemplo, si se prepara una dosis de 500 mg en una bolsa intravenosa de diluyente de 250 ml, para alcanzar una concentración de 2 mg/ml se necesitaría extraer 10 ml de diluyente de la bolsa para administración intravenosa de 250 ml. Después se extraerían 10 ml de JEMPERLI del vial y se transferirían a la bolsa para administración intravenosa.
- Para la dosis de 1 000 mg, extraer 10 ml de JEMPERLI de cada uno de los dos viales (extraer un total de 20 ml) y transferirlos a una bolsa para administración intravenosa que contenga una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o una solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5 %). La concentración final de la solución diluida debe estar entre 2 mg/ml y 10 mg/ml. Esto puede requerir la extracción de un volumen del diluyente de la bolsa para administración intravenosa antes de añadir el volumen de JEMPERLI a la bolsa intravenosa.
 - Por ejemplo, si se prepara una dosis de 1 000 mg en una bolsa intravenosa de diluyente de 500 ml, para alcanzar una concentración de 2 mg/ml se necesitaría extraer 20 ml de diluyente de la bolsa para administración intravenosa de 500 ml. Después se extraerían 10 ml de JEMPERLI de cada uno de los dos viales, un total de 20 ml, y se transferirían a la bolsa para administración intravenosa.
- Mezclar la solución diluida mediante inversión suave. No agitar la bolsa de perfusión final. Desechar cualquier parte no utilizada que quede en el vial.
- Conservar en el embalaje original hasta el momento de su preparación para protegerlo de la luz. La dosis preparada puede almacenarse de alguna de las siguientes maneras:
 - A temperatura ambiente hasta 25 °C durante no más de 6 horas desde el momento de la dilución hasta el final de la perfusión.
 - En refrigeración a 2 °C – 8 °C durante no más de 24 horas desde el momento de la dilución hasta el final de la administración. Si está en refrigeración, dejar que la solución diluida alcance la temperatura ambiente antes de la administración.
- JEMPERLI debe administrarse como perfusión intravenosa usando una bomba de perfusión intravenosa durante 30 minutos por un profesional sanitario.
- Los tubos deben estar hechos de PVC, silicona curada con platino o PP; los conectores de PVC o policarbonato y las agujas de acero inoxidable.
- Durante la administración de JEMPERLI se deben usar filtros en línea de polietersulfona (PES) de 0,2 o 0,22 micras.
- JEMPERLI no se debe administrar como inyección intravenosa de empuje o bolus.
- No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES SOBRE LA SOLICITUD DE PROTECCIÓN DE LA
COMERCIALIZACIÓN DURANTE UN AÑO PRESENTADAS POR LA AGENCIA
EUROPEA DE MEDICAMENTOS**

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **protección de la comercialización durante un año**

El CHMP ha revisado los datos presentados por el titular de la autorización de comercialización, teniendo en cuenta lo dispuesto en el artículo 14, apartado 11, del Reglamento (CE) nº 726/2004, y considera que la nueva indicación terapéutica aporta un beneficio clínico significativo en comparación con los tratamientos existentes, tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.