

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

JEMPERLI 500 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis de 10 ml de concentrado para solução para perfusão contém 500 mg de dostarlimab.

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 50 mg de dostarlimab.

Dostarlimab é um anticorpo monoclonal humanizado (mAb) imunoglobulina G4 (IgG4) antiproteína de morte celular programada 1 (PD-1), produzido por tecnologia de ADN recombinante em células de mamíferos de ovário de hamster Chinês (CHO).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarela, essencialmente livre de partículas visíveis.

O concentrado para solução para perfusão tem um pH de aproximadamente 6,0 e uma osmolalidade de aproximadamente 300 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

JEMPERLI está indicado em associação com carboplatina e paclitaxel para o tratamento de doentes adultos com cancro do endométrio (CE) primário avançado ou recidivante com deficiência de reparação de incompatibilidades (dMMR)/ de instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) e que são candidatos a terapêutica sistémica.

JEMPERLI está indicado como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com CE recidivante ou avançado dMMR/MSI-H que progrediu com ou após tratamento prévio com um regime contendo platina.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica tem que ser iniciada e supervisionada por médicos especialistas com experiência no tratamento do cancro.

A identificação do estado do tumor dMMR/MSI-H deve ser determinada utilizando um método de testagem validado, como IHC, PCR ou NGS* (ver secção 5.1 para informação sobre testes usados nos estudos).

*IHC=imunohistoquímica; PCR=reacção em cadeia da polimerase; NGS=sequenciação de nova geração.

Posologia

JEMPERLI em associação com carboplatina e paclitaxel

Quando JEMPERLI é administrado em associação com carboplatina e paclitaxel, consultar as informações completas de prescrição dos produtos em associação (ver também secção 5.1)

A dose recomendada é de 500 mg de dostarlimab a cada 3 semanas em associação com carboplatina e paclitaxel a cada 3 semanas durante 6 ciclos, seguida de 1000 mg de dostarlimab como monoterapia a cada 6 semanas para todos os ciclos subsequentes.

O regime posológico da associação com carboplatina e paclitaxel é apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Regime posológico de JEMPERLI em associação com carboplatina e paclitaxel

	500 mg uma vez a cada 3 semanas em associação com carboplatina e paclitaxel ^a (1 Ciclo = 3 semanas)						1000 mg uma vez a cada 6 semanas como monoterapia até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável (1 Ciclo = 6 semanas)			
Ciclo	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6	Ciclo 7	Ciclo 8	Ciclo 9	Continuar
Semana	1	4	7	10	13	16	19	25	31	administração a cada 6 Semanas

3 semanas entre o Ciclo 6 e o Ciclo 7

Administrar o dostarlimab antes da carboplatina e paclitaxel no mesmo dia.

A administração de dostarlimab deve continuar de acordo com o esquema recomendado até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou por um período máximo de 3 anos (ver secção 5.1).

JEMPERLI em monoterapia

A dose recomendada em monoterapia é de 500 mg de dostarlimab a cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguida de 1000 mg a cada 6 semanas para todos os ciclos subsequentes.

O regime posológico em monoterapia é apresentado na Tabela 2.

Tabela 2. Regime posológico para JEMPERLI em monoterapia

	500 mg uma vez a cada 3 semanas (1 ciclo = 3 semanas)				1000 mg uma vez a cada 6 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável (1 ciclo = 6 semanas)			
Ciclo	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6	Ciclo 7	Continuar
Semana	1	4	7	10	13	19	25	administração a cada 6 Semanas

3 semanas entre o ciclo 4 e o ciclo 5

A administração de dostarlimab deve continuar de acordo com o plano recomendado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável (ver secção 5.1).

Modificações posológicas

Não se recomenda redução de dose. Pode ser necessário atrasar ou descontinuar a administração com base na segurança e tolerabilidade individuais. As alterações recomendadas para controlo das reacções adversas são fornecidas na Tabela 3.

As normas de orientação detalhadas para o controlo de reações adversas imunomediadas e reações relacionadas com a perfusão estão descritas na secção 4.4.

Tabela 3. Modificações posológicas recomendadas para JEMPERLI		
Reações adversas imunomediadas	Grau de gravidade^a	Modificação posológica
Colite	2 ou 3	Suspender a administração. Reiniciar a administração quando a toxicidade regressar a grau 0 ou 1.
	4	Descontinuar permanentemente.
Hepatite	Grau 2 com AST ^b ou ALT ^c > 3 e até 5 × LSN ^d ou bilirrubina total > 1,5 e até 3 × LSN	Suspender a administração. Reiniciar a administração quando a toxicidade regressar a grau 0 ou 1.
	Grau ≥ 3 com AST ou ALT > 5 × LSN ou bilirrubina total > 3 × LSN	Descontinuar permanentemente (ver exceção abaixo) ^e .
Diabetes mellitus tipo 1 (DMT1)	3 ou 4 (hiperglicemia)	Suspender a administração. Reiniciar a administração em doentes adequadamente controlados, estáveis clínica e metabolicamente.
Hipofisite ou insuficiência suprarrenal	2, 3 ou 4	Suspender a administração. Reiniciar a administração quando a toxicidade regressar a grau 0 ou 1. Descontinuar permanentemente por recorrência ou agravamento enquanto sob terapêutica hormonal adequada.
Hipotiroidismo ou hipertiroidismo	3 ou 4	Suspender a administração. Reiniciar a administração quando a toxicidade regressar a grau 0 ou 1.
Pneumonite	2	Suspender a administração. Reiniciar a administração quando a toxicidade regressar a grau 0 ou 1. Se grau 2 for recorrente, descontinuar permanentemente.
	3 ou 4	Descontinuar permanentemente.
Nefrite	2	Suspender a administração. Reiniciar a administração quando a toxicidade regressar a grau 0 ou 1.
	3 ou 4	Descontinuar permanentemente.

Tabela 3. Modificações posológicas recomendadas para JEMPERLI		
Reações adversas imunomediadas	Grau de gravidade^a	Modificação posológica
Quadros dermatológicos esfoliativos (por ex. SJS, TEN, DRESS)	Suspeito	Suspender a administração para qualquer grau. Reiniciar a administração se não confirmado e quando a toxicidade regressar a grau 0 ou 1.
	Confirmado	Descontinuar permanentemente.
Miocardite	2, 3 ou 4	Descontinuar permanentemente.
Toxicidades neurológicas graves (síndrome miasténica/ miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré, encefalite, mielite transversa)	2, 3 ou 4	Descontinuar permanentemente.
Outras reações adversas imunomediadas (incluindo mas não limitadas a miosite, sarcoidose, anemia hemolítica autoimune, pancreatite, iridociclite, uveíte, cetoacidose diabética, artralgia, rejeição de transplante de órgão sólido, doença de enxerto contra hospedeiro)	3	Suspender a administração. Reiniciar a administração quando a toxicidade regressar a grau 0 ou 1.
	4	Descontinuar permanentemente.
Recorrência de reações adversas imunomediadas após resolução para ≤ grau 1 (exceto para pneumonite, ver em cima)	3 ou 4	Descontinuar permanentemente.
Outras reações adversas	Grau de gravidade^a	Modificação posológica
Reações associadas a perfusão	2	Suspender a administração. Em caso de resolução no prazo de 1 hora após a interrupção, pode ser reiniciada a 50% da velocidade de perfusão original, ou reiniciada quando os sintomas desapareceram com pré-medicação. Se regressar a grau 2, com pré-medicação adequada, descontinuar permanentemente.
	3 ou 4	Descontinuar permanentemente.

^a Toxicidade classificada pelos Critérios de Terminologia Comuns para Acontecimentos Adversos (CTCAA) do *National Cancer Institute*, versão 5.0.

^b AST = aspartato aminotransferase

^c ALT = alanina aminotransferase

^d LSN = limite superior da normalidade

^e Para doentes com metástases hepáticas que iniciem o tratamento com um aumento de grau 2 de AST ou ALT, se AST ou ALT aumentarem em $\geq 50\%$ relativamente à linha de base e durante, pelo menos, 1 semana, então o tratamento deve ser descontinuado.

Cartão do Doente

Todos os prescritores de JEMPERLI devem informar os doentes sobre o Cartão do Doente, explicando o que fazer caso observem qualquer sintoma de reações adversas imunomediadas. O médico irá fornecer o Cartão do Doente a cada doente.

Populações especiais

Idosos

Não é recomendado ajuste posológico para doentes com 65 anos ou mais.

Os dados clínicos sobre a utilização de dostarlimab em doentes com 75 anos ou mais são limitados (ver secção 5.1).

Compromisso renal

Não é recomendado ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Os dados em doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal submetidos a diálise são limitados (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é recomendado ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro. Os dados em doentes com compromisso hepático moderado são limitados e não existe informação em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de JEMPERLI em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

JEMPERLI destina-se apenas a perfusão intravenosa. JEMPERLI deve ser administrado por perfusão intravenosa utilizando uma bomba de perfusão intravenosa durante 30 minutos.

JEMPERLI não pode ser administrado como uma injeção intravenosa ou injeção em bólus.

Para instruções sobre a diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações adversas imunomediadas

Podem ocorrer reações adversas imunomediadas, que podem ser graves ou fatais, em doentes tratados com anticorpos que bloqueiam a via da proteína de morte celular programada 1 / morte programada-ligando 1 (PD-1/PD-L1), incluindo dostarlimab. Embora as reações adversas imunomediadas ocorram, normalmente, durante o tratamento com anticorpos bloqueadores da PD-1/PD-L1, os sintomas podem manifestar-se também após a descontinuação do tratamento. As reações adversas imunomediadas podem ocorrer em qualquer órgão ou tecido e podem afetar mais do que um sistema de órgãos em simultâneo. As reações adversas imunomediadas importantes listadas nesta secção não incluem todas as possíveis reações adversas imunomediadas graves e fatais.

A identificação e controlo precoces das reações adversas imunomediadas são essenciais para garantir a utilização segura de anticorpos bloqueadores da PD-1/PD-L1. Os doentes devem ser monitorizados para sintomas e sinais de reações adversas imunomediadas. Os parâmetros hematológicos e bioquímicos laboratoriais, incluindo testes das funções hepática, renal e tiroideia, devem ser avaliados na linha de base e periodicamente durante o tratamento. Em caso de suspeita de reações adversas imunomediadas, deve ser garantida uma avaliação adequada, incluindo consulta de especialidade.

Com base na gravidade da reação adversa, o tratamento com dostarlimab deve ser suspenso ou permanentemente descontinuado e devem ser administrados corticosteroides (1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente) ou outra terapêutica adequada (ver abaixo e secção 4.2). Após melhoria para Grau ≤ 1 , deve iniciar-se a redução do corticosteroide, que deve ser continuada durante 1 mês ou mais. Com base em dados limitados de estudos clínicos em doentes cujas reações adversas imunomediadas não puderam ser controladas com a utilização de corticosteroides, pode considerar-se a administração de outros imunossuppressores sistémicos. Deve instituir-se terapia de substituição hormonal para endocrinopatias conforme necessário.

O tratamento com dostarlimab deve ser permanentemente descontinuado em caso de qualquer reação adversa imunomediada de Grau 3 que reapareça e qualquer toxicidade de reação adversa imunomediada de Grau 4, exceto para endocrinopatias que são controladas com hormonas de substituição e salvo indicação contrária na Tabela 3.

Pneumonite imunomediada

Foi notificada pneumonite em doentes a receber dostarlimab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de pneumonite. A suspeita de pneumonite deve ser confirmada com imagiologia radiográfica e devem excluir-se outras causas. Os doentes devem ser controlados com alterações à terapêutica com dostarlimab e corticosteroides (ver secção 4.2).

Colite imunomediada

O dostarlimab pode causar colite imunomediada (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de colite e tratados com alterações à terapêutica com dostarlimab, agentes antidiarreicos e corticosteroides (ver secção 4.2).

Hepatite imunomediada

O dostarlimab pode causar hepatite imunomediada (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para alterações na função hepática periodicamente, conforme indicado, com base na avaliação clínica e tratados com alterações à terapêutica com dostarlimab e corticosteroides (ver secção 4.2).

Endocrinopatias imunomediadas

Foram notificadas endocrinopatias imunomediadas, incluindo hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroidite, hipofisite, diabetes mellitus tipo 1, cetoacidose diabética e insuficiência suprarrenal, em doentes a receber dostarlimab (ver secção 4.8).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo

Ocorreram hipotiroidismo e hipertiroidismo (incluindo tiroidite) imunomediados em doentes a receber dostarlimab, e o hipotiroidismo pode seguir-se ao hipertiroidismo. Os doentes devem ser monitorizados para alterações nas análises à função tiroideia antes e periodicamente durante o

tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica. O hipotireoidismo e hipertireoidismo (incluindo tireoidite) imunomediados devem ser tratados conforme recomendado na seção 4.2.

Insuficiência suprarrenal

Ocorreu insuficiência suprarrenal imunomediada em doentes a receber dostarlimab. Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas clínicos de insuficiência suprarrenal. Para insuficiência suprarrenal sintomática, os doentes devem ser tratados conforme recomendado na seção 4.2.

Nefrite imunomediada

O dostarlimab pode causar nefrite imunomediada (ver seção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para alterações na função renal e tratados com alterações à terapêutica com dostarlimab e corticosteroides (ver seção 4.2).

Erupção cutânea imunomediada

Foi notificada erupção cutânea imunomediada em doentes a receber dostarlimab, incluindo penfigoide (ver seção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de erupção cutânea. Os quadros dermatológicos esfoliativos devem ser tratados conforme recomendado na seção 4.2. Foram notificados acontecimentos de Síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica em doentes tratados com inibidores PD-1.

Deve tomar-se precaução ao considerar a utilização de dostarlimab num doente que tenha sofrido anteriormente uma reação adversa cutânea grave ou potencialmente fatal num tratamento prévio com outros agentes anticancerígenos imunoestimuladores.

Artralgia imunomediada

Foi notificada artralgia imunomediada em doentes a receber dostarlimab (ver seção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de artralgia. A suspeita de artralgia imunomediada deve ser confirmada e outras causas excluídas. Os doentes devem ser tratados com modificações ao tratamento com dostarlimab e corticosteroides (ver seção 4.2).

Outras reações adversas imunomediadas

Tendo em conta o mecanismo de ação de dostarlimab, podem ocorrer outras potenciais reações adversas imunomediadas, incluindo acontecimentos potencialmente graves [por ex., miosite, miocardite, encefalite, neuropatia desmielinizante (incluindo síndrome de Guillain-Barré), sarcoidose]. As reações adversas imunomediadas clinicamente significativas notificadas em menos de 1% dos doentes tratados com dostarlimab em monoterapia nos estudos clínicos incluem encefalite, anemia hemolítica autoimune, pancreatite, iridociclite e uveíte. Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de reações adversas imunomediadas e tratados como descrito na seção 4.2. Foi notificada rejeição de transplante de órgão sólido no cenário pós-comercialização em doentes tratados com inibidores PD-1. O tratamento com dostarlimab pode aumentar o risco de rejeição em recetores de transplante de órgão sólido. Nestes doentes, deve considerar-se o benefício do tratamento com dostarlimab *versus* o risco de possível rejeição de órgãos.

Podem ocorrer complicações fatais e outras complicações graves em doentes submetidos a transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas (HSCT) antes ou depois de serem tratados com um anticorpo bloqueador da PD-1/PD-L1. As complicações relacionadas com transplantes incluem doença de enxerto contra hospedeiro (GvHD) hiperaguda, GvHD aguda, GvHD crónica, doença hepática veno-oclusiva após condicionamento de intensidade reduzida, e síndrome febril com necessidade de esteroides (sem uma causa infecciosa identificada). Estas complicações podem ocorrer apesar da terapêutica entre bloqueio da PD-1/PD-L1 e HSCT alogénico. Os doentes devem ser acompanhados de perto para indícios de complicações relacionadas com transplantes e deve intervir-se prontamente. Considerar o benefício *versus* os riscos do tratamento com um anticorpo bloqueador da PD-1/PD-L1 antes ou depois de um HSCT alogénico.

Reações associadas a perfusão

O dostarlimab pode causar reações associadas a perfusão, que podem ser graves (ver secção 4.8). Em caso de reações associadas a perfusão graves (grau 3) ou potencialmente fatais (grau 4), a perfusão deve ser interrompida e o tratamento deve ser permanentemente descontinuado (ver secção 4.2).

Doentes excluídos dos ensaios clínicos

Os doentes com as seguintes condições foram excluídos do estudo GARNET: pontuação (PS) de desempenho basal do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ≥ 2 ; metástases do sistema nervoso central não controladas ou meningite carcinomatosa; outras doenças malignas nos últimos 2 anos; imunodeficiência ou a receber terapêutica imunossupressora no espaço de 7 dias; infeção por VIH, hepatite B ou hepatite C ativas; doença autoimune ativa que obrigou a tratamento sistémico nos últimos 2 anos, excluindo terapêutica de substituição; antecedentes de doença pulmonar intersticial; ou a receber vacina viva no espaço de 14 dias.

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose de 500 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. Os anticorpos monoclonais (mAb) como dostarlimab não são substratos do citocromo P450 ou transportadores de substâncias ativas. O dostarlimab não é uma citocina e é pouco provável que seja um modulador de citocinas. Adicionalmente, não é expectável a interação farmacocinética (PK) de dostarlimab com substâncias ativas de moléculas pequenas. Não há evidência de interação mediada pela depuração não específica da degradação dos lisossomas para anticorpos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

Existe um risco associado à administração de dostarlimab em mulheres com potencial para engravidar. As mulheres com potencial para engravidar têm que utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com dostarlimab e até 4 meses após a última dose de dostarlimab.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de dostarlimab em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Com base no seu mecanismo de ação, dostarlimab pode causar efeitos farmacológicos nocivos no feto quando administrado durante a gravidez.

Não foram realizados estudos de reprodução e desenvolvimento animal com dostarlimab; contudo, a inibição da via PD-1/PD-L1 pode levar ao aumento do risco de rejeição imunomediada do feto em desenvolvimento, resultando em morte fetal (ver secção 5.3). Sabe-se que as imunoglobulinas humanas (IgG4) atravessam a barreira placentária e, portanto, sendo uma IgG4, dostarlimab tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento.

JEMPERLI não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos eficazes.

Amamentação

Desconhece-se se dostarlimab/metabolitos são excretados no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

JEMPERLI não pode ser usado durante a amamentação e a amamentação deve ser evitada durante, pelo menos, 4 meses após a última dose de dostarlimab.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade com dostarlimab (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de JEMPERLI sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Dostarlimab está mais frequentemente associado a reações adversas imunomediadas. A maioria delas, incluindo reações graves, resolveram-se após o início do tratamento médico adequado ou supressão de dostarlimab (ver “Descrição de reações adversas selecionadas” abaixo).

Dostarlimab em monoterapia

A segurança de dostarlimab foi avaliada em 605 doentes com CE ou outros tumores sólidos avançados que receberam dostarlimab em monoterapia no estudo GARNET, incluindo 153 doentes com CE dMMR/MSI-H avançado ou recidivante. Os doentes receberam doses de 500 mg a cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguidas de 1000 mg a cada 6 semanas durante todos os ciclos subsequentes.

Em doentes com tumores sólidos avançados ou recidivantes (N = 605), as reações adversas mais frequentes (> 10%) foram anemia (28,6 %), diarreia (26,0 %), náuseas (25,8 %), vômitos (19,0 %), artralgia (17,0 %), prurido (14,2 %), erupção cutânea (13,2 %), pirexia (12,4 %), aspartato aminotransferase aumentada (11,2 %) e hipotireoidismo (11,2 %). JEMPERLI foi permanentemente descontinuado devido a reações adversas em 38 (6,3 %) doentes; a maioria foram acontecimentos imunomediados. As reações adversas foram graves em 11,2 % dos doentes; a maioria das reações adversas graves foram reações adversas imunomediadas (ver secção 4.4).

O perfil de segurança para doentes com CE dMMR/MSI-H no estudo GARNET (N = 153) não foi diferente daquele da população geral em monoterapia apresentada na Tabela 4.

Dostarlimab em associação com carboplatina e paclitaxel

A segurança de dostarlimab foi avaliada em 241 doentes com CE primário avançado ou recidivante que receberam dostarlimab em associação com carboplatina e paclitaxel no estudo RUBY. Os doentes receberam doses de 500 mg de dostarlimab a cada 3 semanas durante 6 ciclos, seguidas de 1000 mg a cada 6 semanas em todos os ciclos subsequentes.

Em doentes com CE primário avançado ou recidivante (N = 241), as reações adversas mais frequentes (> 10 %) foram erupção cutânea (22,8 %), erupção cutânea maculopapular (14,1 %), hipotireoidismo (14,1 %), alanina aminotransferase aumentada (12,9 %), alanina aminotransferase aumentada (12,0 %), pirexia (12,0 %) e pele seca (10,4 %). JEMPERLI foi permanentemente descontinuado devido a reações adversas em 12 (5,0 %) doentes; a maioria foram acontecimentos relacionados com a imunidade. As reações adversas foram graves em 5,8 % dos doentes; a maioria das reações adversas graves foram reações adversas relacionadas com a imunidade (ver secção 4.4).

No estudo RUBY, o perfil de segurança dos doentes com CE dMMR/MSI-H (N=52) não foi diferente do da população em geral (N=241), apresentado na Tabela 4.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas em ensaios clínicos de dostarlimab em monoterapia ou em associação com quimioterapia estão listadas na Tabela 4 por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências das reações adversas listadas na coluna de dostarlimab em monoterapia baseiam-se na frequência de acontecimentos adversos de todas as causas identificados em 605 doentes com tumores sólidos avançados ou recidivantes do estudo GARNET expostas a dostarlimab em monoterapia para uma duração mediana do tratamento de 24 semanas (intervalo: 1 semana a 229 semanas). Salvo indicação em contrário, as frequências das reações adversas listadas na coluna do dostarlimab em associação com quimioterapia baseiam-se na frequência de acontecimentos adversos de todas as causas identificadas em 241 doentes com CE primário avançado ou recidivante do estudo RUBY, expostas a dostarlimab em associação com carboplatina e paclitaxel por uma duração mediana de tratamento de 43 semanas (intervalo: 3 a 151 semanas). Consultar as respetivas Informações de Prescrição dos produtos em associação para obter informações adicionais sobre a segurança quando o dostarlimab é administrado em associação com carboplatina e paclitaxel.

As reações adversas conhecidas por ocorrerem com o dostarlimab em monoterapia, ou com a carboplatina ou paclitaxel administrados isoladamente, podem ocorrer durante o tratamento com estes medicamentos em associação, mesmo que essas reações não tenham sido notificadas em estudos clínicos com dostarlimab em associação com carboplatina e paclitaxel. Estas reações são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 4: Reações adversas em doentes tratados com dostarlimab

	Dostarlimab em monoterapia	Dostarlimab em associação com quimioterapia
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Muito frequentes	Anemia ^a	
Doenças endócrinas		
Muito frequentes	Hipotiroidismo ^{*b}	Hipotiroidismo ^c
Frequentes	Hipertiroidismo*, insuficiência supra-renal *	Hipertiroidismo, Insuficiência supra-renal
Pouco frequentes	Tiroidite ^{*c} , hipofisite ^d	Tiroidite
Doenças do metabolismo e da nutrição		
Pouco frequentes	Diabetes mellitus tipo 1, cetoacidose diabética	Diabetes mellitus tipo 1
Doenças do sistema nervoso		
Pouco frequentes	Encefalite, miastenia grave	Síndrome miasténica ^f
Afeções oculares		
Pouco frequentes	Uveíte ^g	Uveíte
Cardiopatias		
Pouco frequentes		Miocardite ^h
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
Frequentes	Pneumonite ^{*i}	Pneumonite
Doenças gastrointestinais		
Muito frequentes	Diarreia, náuseas, vômitos	
Frequentes	Colite ^{*j} , pancreatite ^k , gastrite	Colite ^l
Pouco frequentes	Esofagite	Pancreatite, gastrite imunomediada ^f , vasculite gastrointestinal ^f
Afeções hepatobiliares		
Frequentes	Hepatite ^{*m}	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Muito frequentes	Erupção cutânea ^{*n} , prurido	Erupção cutânea ^o , pele seca
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		

	Dostarlimab em monoterapia	Dostarlimab em associação com quimioterapia
Muito frequentes	Artralgia*	
Frequentes	Mialgia	
Pouco frequentes	Artrite imunomediada, polimialgia reumática, miosite imunomediada	Artrite imunomediada, miosite ^p
Doenças renais e urinárias		
Pouco frequentes	Nefrite* ^q	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Muito frequentes	Pirexia	Pirexia
Frequentes	Arrepios	
Pouco frequentes		Síndrome de resposta inflamatória sistémica ^p
Exames complementares de diagnóstico		
Muito frequentes	Transaminases aumentadas ^f	Alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		
Frequentes	reação associada a infusão intravenosa* ^s	

* Ver secção “Descrição de reações adversas selecionadas”.

^a Inclui anemia e anemia hemolítica autoimune

^b Inclui hipotiroidismo e hipotiroidismo autoimune

^c Inclui tiroidite e tiroidite autoimune

^d Inclui hipofisite e hipofisite linfocítica

^e Inclui hipotiroidismo e hipotiroidismo imunomediado

^f Notificado de ensaios cegos em curso de dostarlimab em associação; frequência de categoria estimada

^g Inclui uveíte e iridociclite

^h Inclui miocardite (associação com quimioterapia) e miocardite imunomediada num ensaio cego em curso de dostarlimab em associação; frequência de categoria estimada

ⁱ Inclui pneumonite, doença pulmonar intersticial e doença pulmonar imunomediada

^j Inclui colite, enterocolite e enterocolite imunomediada

^k Inclui pancreatite e pancreatite aguda

^l Inclui colite (associação com quimioterapia) e enterite notificada num ensaio cego em curso de dostarlimab em associação

^m Inclui hepatite, hepatite autoimune e citólise hepática

ⁿ Inclui erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, eritema cutâneo, erupção maculosa, erupção pruriginosa, erupção eritematosa, erupção papulosa, eritema multiforme, toxicidade da pele, erupção medicamentosa, erupção cutânea tóxica, erupção exfoliativa e penfigoide

^o Inclui erupção cutânea e erupção cutânea maculopapular

^p Notificadas num ensaio em curso de dostarlimab em associação

^q Inclui nefrite e nefrite tubulointersticial

^r Inclui transaminases aumentadas, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada e hipertransaminasemia

^s Inclui reação associada a infusão intravenosa e hipersensibilidade.

Descrição de reações adversas selecionadas

As reações adversas selecionadas descritas abaixo baseiam-se na segurança de dostarlimab numa base de dados de segurança combinada de dostarlimab em monoterapia de 605 doentes no estudo GARNET em doentes com CE ou outros tumores sólidos avançados. As reações adversas imunomediadas foram definidas como acontecimentos de grau 2 e superior; as frequências abaixo excluem acontecimentos de grau 1. As recomendações de modificação de tratamento para estas reações adversas estão descritas na secção 4.2.

Reações adversas imunomediadas (ver secção 4.4)

Pneumonite imunomediada

Ocorreu pneumonite imunomediada em 14 (2,3 %) doentes, incluindo pneumonite de grau 2 (1,3 %), de grau 3 (0,8 %) e de grau 4 (0,2 %). A pneumonite levou à descontinuação de dostarlimab em 8 (1,3 %) doentes.

Foram necessários corticosteroides sistémicos (prednisona \geq 40 mg por dia ou equivalente) em 11 (78,6%) doentes que tiveram pneumonite. A pneumonite resolveu-se em 11 (78,6 %) doentes.

Colite imunomediada

Ocorreu colite em 8 (1,3%) doentes, incluindo colite de grau 2 (0,7 %) e de grau 3 (0,7 %). A colite não levou à descontinuação de dostarlimab em nenhum doente.

Foram necessários corticosteroides sistémicos (prednisona \geq 40 mg por dia ou equivalente) em 5 (62,5 %) doentes. A colite resolveu-se em 5 (62,5 %) doentes.

Hepatite imunomediada

Ocorreu hepatite em 3 (0,5%) doentes, todas de grau 3. Foram necessários corticosteroides sistémicos (prednisona \geq 40 mg por dia ou equivalente) em 2 (66,7 %) dos doentes. A hepatite levou à descontinuação de dostarlimab em 1 (0,2 %) doente e resolveu-se em 2 dos 3 doentes.

Endocrinopatias imunomediadas

Ocorreu hipotireoidismo em 46 (7,6 %) doentes, sendo todos de grau 2. O hipotireoidismo não levou à descontinuação de dostarlimab e resolveu-se em 17 (37,0 %) doentes.

Ocorreu hipertireoidismo em 14 (2,3 %) doentes, incluindo de grau 2 (2,1 %) e grau 3 (0,2 %). O hipertireoidismo não levou à descontinuação de dostarlimab e resolveu-se em 10 (71,4 %) doentes.

Ocorreu tiroidite em 3 (0,5 %) doentes; todas de grau 2. Não houve resolução de nenhum dos acontecimentos de tiroidite; não houve descontinuação de dostarlimab devido a tiroidite.

Ocorreu insuficiência suprarrenal em 7 (1,2 %) doentes, incluindo de grau 2 (0,5 %) e grau 3 (0,7 %). A insuficiência suprarrenal resultou na descontinuação de dostarlimab em 1 (0,2%) doente e resolveu-se em 4 (57,1 %) doentes.

Nefrite imunomediada

Ocorreu nefrite, incluindo nefrite tubulointersticial, em 3 (0,5 %) doentes; todos de grau 2. Foram necessários corticosteroides sistémicos (prednisona \geq 40 mg por dia ou equivalente) em 2 (66,7%) doentes que tiveram nefrite. A nefrite levou à descontinuação de dostarlimab em 1 (0,2%) doente e resolveu-se em 3 doentes.

Erupção cutânea imunomediada

Ocorreu erupção cutânea imunomediada (erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, erupção maculosa, erupção pruriginosa, penfigoide, erupção medicamentosa, toxicidade da pele, erupção cutânea tóxica) em 31 (5,1 %) doentes, incluindo de Grau 3 em 9 (1,5 %) doentes a receber dostarlimab. O tempo mediano até ao início da erupção cutânea foi de 57 dias (intervalo de 2 a 1485 dias). Foram necessários corticosteroides sistémicos (prednisona \geq 40 mg por dia ou equivalente) em 9 (29,0 %) doentes que tiveram erupção cutânea. A erupção cutânea levou à descontinuação de dostarlimab em 1 (0,2 %) doente e resolveu-se em 24 (77,4 %) doentes.

Artralgia imunomediada

Ocorreu artralgia imunomediada em 34 (5,6 %) doentes. Foi notificada artralgia imunomediada de grau 3 em 5 (0,8%) doentes a receber dostarlimab. O tempo mediano até ao início da artralgia foi de 94,5 dias (intervalo de 1 a 840 dias). Foram necessários corticosteroides sistémicos (prednisona \geq 40 mg por dia ou equivalente) em 3 (8,8 %) doentes que tiveram artralgia. A artralgia levou à

descontinuação do dostarlimab em 1 (0,2 %) doente e resolveu-se em 19 (55,9 %) doentes que tiveram artralgia.

Reações associadas a perfusão

Ocorreram reações associadas a perfusão, incluindo hipersensibilidade, em 6 (1,0 %) doentes, incluindo reações associadas a perfusão de grau 2 (0,3 %) e grau 3 (0,2 %). Todos os doentes recuperaram da reação associada a perfusão intravenosa.

Imunogenicidade

No estudo GARNET, foram testados 315 doentes que receberam dostarlimab para a presença de anticorpos antifármaco (ADA), e a incidência de ADAs emergentes do tratamento com dostarlimab foi de 2,5%. Foram detetados anticorpos neutralizantes em 1,3% dos doentes. A coadministração com carboplatina e paclitaxel não afetou a imunogenicidade do dostarlimab. No estudo RUBY, dos 225 doentes tratados com dostarlimab em associação com carboplatina e paclitaxel e avaliados quanto à presença de ADAs, não houve incidência de ADAs emergentes do tratamento com dostarlimab ou de anticorpos neutralizantes emergentes do tratamento.

Nos doentes que desenvolveram ADAs, não houve indícios de alteração da eficácia ou segurança de dostarlimab.

População idosa

Dos 605 doentes tratados com dostarlimab em monoterapia, 51,6 % tinham menos de 65 anos, 36,9 % tinham 65 a menos de 75 anos e 11,5% tinham 75 anos ou mais. Não foram notificadas diferenças significativas na segurança entre os doentes idosos (≥ 65 anos) e os mais jovens (<65 anos).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em caso de suspeita de sobredosagem, o doente deve ser monitorizado para quaisquer sinais ou sintomas de efeitos ou reações adversas, e deve ser instituído tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, código ATC: L01FF07

Mecanismo de ação

O dostarlimab é um mAb humanizado do isótipo IgG4 que se liga aos recetores da PD-1 e bloqueia as interações de ligação com os seus ligandos PD-L1 e PD-L2. A inibição da resposta imunitária mediada pela via PD-1 resulta na inibição da função das células T, como proliferação, produção de citocinas e atividade citotóxica. O dostarlimab potencia as respostas das células T, incluindo respostas imunitárias antitumorais através do bloqueio da ligação da PD-1 ao PD-L1 e PD-L2. Em modelos tumorais de ratos singénicos, o bloqueio da atividade PD-1 resultou no decréscimo do crescimento do tumor.

Eficácia e segurança clínicas

RUBY: Estudo controlado aleatorizado do dostarlimab em associação com carboplatina e paclitaxel no tratamento de doentes adultos com CE primário avançado ou recidivante

A eficácia e a segurança do dostarlimab em associação com carboplatina-paclitaxel foram investigadas num estudo de fase III multicêntrico, aleatorizado, de dupla ocultação e controlado por placebo, realizado em doentes com CE primário avançado ou recidivante.

Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber dostarlimab 500 mg mais carboplatina AUC 5 mg/ml/min e paclitaxel 175 mg/m² a cada 3 semanas durante 6 ciclos, seguidos 1000 mg de dostarlimab a cada 6 semanas (n = 245), ou placebo mais carboplatina AUC 5 mg/ml/min e paclitaxel 175 mg/m² a cada 3 semanas durante 6 ciclos, seguidos de placebo a cada 6 semanas (n = 249). A aleatorização foi estratificada pelo estado MMR/MSI, radioterapia pélvica externa prévia e estado da doença (recidivante, Estádio III primário ou Estádio IV primário). O tratamento continuou por até 3 anos ou até toxicidade inaceitável, progressão da doença ou decisão do investigador. A avaliação do estado do tumor foi efetuada a cada 6 semanas até à semana 25, a cada 9 semanas até à semana 52 e a cada 12 semanas subsequentemente. Após um seguimento mediano de 30 meses, 6 dos 53 doentes aleatorizados para dostarlimab mais carboplatina-paclitaxel receberam tratamento por >3 anos (*cut-off date* em 01 de março de 2023).

Os principais critérios de elegibilidade para o estudo incluíram doença primária de Estádio III ou Estádio IV de acordo com a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), incluindo doença em Estádio IIIA a IIIC1 com presença de doença avaliável ou mensurável conforme RECIST v.1.1, doentes em Estádio IIIC1 com carcinossarcoma, células claras, histologia serosa ou mista (contendo ≥10% de carcinossarcoma, células claras ou histologia serosa), independentemente da presença de doença avaliável ou mensurável em exames de imagem, doentes em Estádio IIIC2 ou Estádio IV, independentemente da presença de doença avaliável ou mensurável. O estudo também incluiu doentes com a primeira recidiva do CE com potencial baixo de cura por radioterapia ou cirurgia isoladamente ou em associação, incluindo doentes que tiveram a primeira recidiva da doença e não tinham sido tratados anteriormente com terapêutica sistémica anticancerígena ou que tinham recebido terapêutica sistémica anticancerígena neo-adjuvante/adjuvante anteriormente e tiveram uma recidiva ou progressão da doença ≥6 meses após a conclusão do tratamento (primeira recidiva). A radioterapia prévia não foi permitida no prazo de 21 dias antes do tratamento do estudo, exceto radioterapia paliativa, que foi permitida até 1 semana antes do tratamento do estudo.

Os resultados principais de eficácia avaliados foram a sobrevivência livre de progressão (PFS) avaliada pelo investigador de acordo com o RECIST v1.1 em doentes com CE primário avançado ou recidivante dMMR/MSI-H e em todos os doentes (população ITT geral) com CE primário avançado ou recidivante, e a sobrevivência global (OS) em todos os doentes (população ITT geral) com CE primário avançado ou recidivante.

Um total de 118 doentes com CE dMMR/MSI-H foram avaliados quanto à eficácia no estudo RUBY. A demografia na linha de base e características foram as seguintes: idade mediana de 64 anos (34% tinham entre 65 e 74 anos e 15% tinham 75 anos ou mais); 85% eram brancos, 9% negros, 2% asiáticos; ECOG PS 0 (57%) ou 1 (43%); Estádio III primário 21%, Estádio IV primário 30%, CE recidivante 49%; carcinoma endometrióide 85%, carcinoma misto 5%, carcinossarcoma 4%, carcinoma seroso 2%, outros 4%; e cirurgia prévia 92%, radioterapia prévia (35%), terapia anticancerígena prévia (14%).

A identificação do estado do tumor dMMR/MSI-H foi determinada prospectivamente com base em ensaios de teste locais (IHC, PCR ou NGS) ou por meio de teste central (IHC) quando nenhum resultado local estava disponível.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 5 e na Figura 1. Todos os *endpoints* são apresentados na análise primária de PFS, com um acompanhamento mediano de 25 meses. Os resultados de OS baseiam-se na primeira análise interina de OS. O estudo RUBY demonstrou uma

melhoria estatisticamente significativa na PFS, pelo investigador, em doentes aleatorizados para dostarlimab mais carboplatina-paclitaxel em comparação com placebo mais carboplatina-paclitaxel.

Table 5: Resultados de eficácia no estudo RUBY para doentes com CE dMMR/MSI-H

Endpoint	Dostarlimab + carboplatina-paclitaxel (N=53) ^a	Placebo + carboplatina-paclitaxel (N=65) ^a
Sobrevivência livre de progressão (PFS)		
Mediana em meses (IC 95% IC) ^b	Não alcançado	7,7 (5,6; 9,7)
Número (%) de doentes com evento	19 (35,8)	47 (72,3)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%) ^c	0,28 (0,16; 0,50)	
<i>p-value</i> ^b	<0,0001	
Sobrevivência global (OS)^d		
Mediana em meses	Não alcançado	Não alcançado
Número (%) de doentes com evento	7 (13,2)	24 (36,9)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%) ^c	0,30 (0,13; 0,70)	

IC: Intervalo de confiança

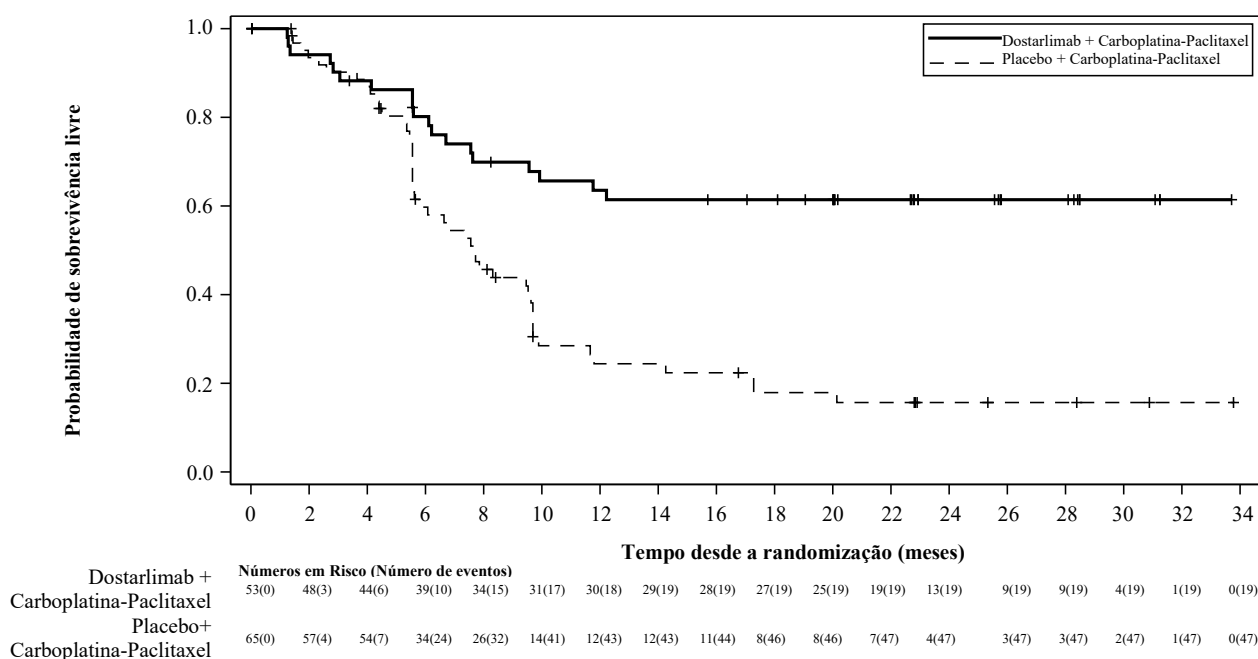
^a Dados de eficácia com um acompanhamento mediano de 25 meses (*cut-off date* em 28 de setembro de 2022).

^b Valor p unilateral baseado no teste de *log-rank* estratificado.

^c Baseado no modelo de regressão de Cox estratificado.

^d Não é estatisticamente significativo, pois não foi realizado nenhum teste de hipótese para a sobrevivência global na população dMMR/MSI-H.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão, de acordo com a avaliação do investigador, em doentes com CE dMMR/MSI-H (Estudo RUBY)



GARNET: doentes adultos com CE dMMR/MSI-H recidivante ou avançado que progrediram durante ou após o tratamento com um regime contendo platina.

A eficácia e segurança de dostarlimab em monoterapia foram investigadas no estudo GARNET, um estudo multicêntrico, não controlado, de coorte paralela múltipla e aberto. O estudo GARNET incluiu coortes de expansão em indivíduos com tumores sólidos recidivantes ou avançados cujas opções de tratamento disponíveis são limitadas. A coorte A1 incluiu doentes com CE dMMR/MSI-H que progrediram durante ou após um regime contendo platina.

Os doentes receberam 500 mg de dostarlimab a cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguidos de 1000 mg de dostarlimab a cada 6 semanas. O tratamento continuou até toxicidade inaceitável ou progressão da doença durante até 2 anos.

As principais medidas dos objetivos de eficácia foram taxa de resposta objetiva (ORR) e a duração de resposta (DOR), conforme avaliados por revisão central independente em ocultação (*blinded independent central review* - BICR) de radiologistas de acordo com os critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos (RECIST) v 1.1. A população de eficácia foi definida como doentes que apresentavam doença mensurável pelo BICR na linha de base e tiveram um acompanhamento mínimo de 24 semanas ou tiveram menos de 24 semanas de acompanhamento e descontinuaram devido a acontecimentos adversos ou progressão da doença.

Um total de 143 doentes com CE dMMR/MSI-H foram avaliados quanto à eficácia no estudo GARNET. Entre estes 143 doentes, as características basais foram: idade mediana de 65 anos (52% com 65 anos ou mais); 77% caucasianos, 3,5% asiáticos, 2,8% negros; e um PS ECOG de 0 (39%) ou 1 (61%). No momento do diagnóstico, 21% dos doentes com CE dMMR/MSI-H estavam no Estadio IV FIGO. No momento da entrada no estudo (o estadio FIGO mais recente), 67% dos doentes estavam no Estadio IV da FIGO. O número mediano de terapêuticas anteriores era um: 63% dos doentes tiveram uma linha anterior, 37% tiveram duas ou mais linhas anteriores. Quarenta e nove doentes (34%) receberam tratamento apenas no cenário neoadjuvante ou adjuvante antes de participar do estudo.

A identificação do estado do tumor dMMR/MSI-H foi prospectivamente determinada com base em testagem local. Os ensaios de diagnóstico local (IHC, PCR ou NGS) disponíveis nos locais foram usados para a deteção da expressão dMMR/MSI-H no material tumoral. A maioria dos locais usou IHC, uma vez que era o ensaio disponível mais frequente.

A tabela 6 inclui os dados de eficácia para os 143 doentes. A duração mediana global do tratamento foi de 34 semanas (entre 2 e 220). Vinte e quatro por cento dos indivíduos que receberam alguma quantidade de dostarlimab receberam tratamento >102 semanas (2 anos).

Tabela 6: Resultados de eficácia do estudo GARNET para doentes com CE dMMR/MSI-H

Objetivo de eficácia	Resultados (N = 143) ^a
Taxa de Resposta Objetiva (ORR)	
ORR n (%) (IC 95 %)	65 (45,5) (37,1; 54,0)
Taxa de resposta completa n (%)	23 (16,1)
Taxa de resposta parcial n (%)	42 (29,4)
Duração de resposta (DOR)^b	
Mediana em meses	Não alcançado
Doentes com duração ≥ 12 meses, n (%)	52 (80,0)
Doentes com duração ≥ 24 meses, n (%)	29 (44,6)
Taxa de controlo da doença (DCR)^c	
DCR n (%) (95 % CI)	86 (60,1) (51,6; 68,2)

CI: Intervalo de confiança

^a Dados de eficácia com uma mediana de acompanhamento de 27,6 meses (*cut-off* 01 de novembro de 2021)

^b Para doentes com resposta parcial ou completa.

^c Inclui doente com resposta completa, resposta parcial e doença estável por pelo menos 12 semanas.

Eficácia e estado de PD-L1

Foi observada atividade clínica independentemente da pontuação positiva combinada (CPS) de PD-L1 do tumor por IHC. A relação entre o estado de PD-L1 e a eficácia foi analisada *post-hoc* em doentes com amostras de tecido disponíveis (N = 81) entre a população de eficácia da Coorte A1 do estudo GARNET usando uma data de *cut-off* dos dados de 1 de março de 2020. Entre 23 doentes com CPS PD-L1 < 1%, a ORR foi de 30,4% (7/23, IC 95% 13,2; 52,9) e entre 58 doentes com CPS PD-L1 ≥ 1%, a ORR foi de 55,2% (32/58, IC 95% 41,5; 68,3).

Doentes idosos

Dos 108 doentes tratados com dostarlimab na população de eficácia do estudo GARNET, 50,0% tinham mais de 65 anos.

Foram observados resultados consistentes na população idosa, onde a ORR pelo BICR (IC 95%) foi de 42,6% (29,2%, 56,8%) em doentes ≥ 65 anos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com dostarlimab em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de todas as condições incluídas na categoria de neoplasias malignas, exceto tecido hematopoético ou linfóide (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) do dostarlimab foi avaliada quando administrada em monoterapia e em associação com carboplatina e paclitaxel.

O dostarlimab em monoterapia ou em associação com carboplatina e paclitaxel foi caracterizado usando a análise farmacocinética populacional de 869 doentes com vários tumores sólidos, incluindo 546 doentes com CE. Quando administrado na dose terapêutica recomendada em monoterapia (500 mg administrados por via intravenosa a cada 3 semanas durante 4 administrações, seguidos de 1000 mg a cada 6 semanas), ou na dose terapêutica recomendada em associação com carboplatina e paclitaxel (500 mg administrados por via intravenosa a cada 3 semanas durante 6 doses, seguidos de 1000 mg a cada 6 semanas), o dostarlimab mostra uma acumulação (C_{min}) aproximada de duas vezes, consistente com a semivida terminal ($t_{1/2}$). A exposição de dostarlimab em monoterapia e/ou em associação com carboplatina e paclitaxel foi semelhante.

Absorção

O dostarlimab é administrado por via intravenosa, portanto, as estimativas de absorção não são aplicáveis.

Distribuição

O volume de distribuição médio de dostarlimab em estado estacionário é de aproximadamente 5,8 l (CV % de 14,9%).

Biotransformação

O dostarlimab é um mAb IgG4 terapêutico que se espera que seja catabolizado em pequenos peptídeos, aminoácidos, e pequenos hidratos de carbono pelo lisossoma através de endocitose em estado líquido ou mediada por recetores. Os produtos da degradação são eliminados por excreção renal ou devolvidos ao reservatório de nutrientes sem efeitos biológicos.

Eliminação

A depuração média é de 0,007 l/h (CV % de 30,2%) em estado estacionário. A $t_{1/2}$ em estado estacionário é de 23,2 dias (CV % de 20,8%).

A depuração do dostarlimab foi estimada ser 7,8% mais baixa quando o dostarlimab foi administrado em associação com carboplatina e paclitaxel. Não houve impacto significativo na exposição ao dostarlimab.

Linearidade/não linearidade

A exposição (tanto a concentração máxima [C_{max}] como a área sob a curva, [AUC_{0-tau}] e [AUC_{0-inf}]) foi aproximadamente proporcional à dose.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Com base nas relações de exposição da eficácia e segurança, não há diferenças clinicamente significativas na eficácia e segurança ao duplicar a exposição de dostarlimab. A ocupação total dos recetores, conforme medida pela ligação direta de PD-1 e pelo ensaio funcional de produção de interleucina 2 (IL-2), foi mantida ao longo do intervalo posológico no regime posológico terapêutico recomendado.

Populações especiais

Uma análise farmacocinética populacional dos dados dos doentes indica que não existem efeitos clinicamente importantes da idade (intervalo: 24 a 86 anos), sexo ou raça, etnia ou tipo de tumor na depuração de dostarlimab.

Compromisso renal

O compromisso renal foi avaliado com base na depuração de creatinina estimada [CL_{CR} ml/min] (normal: $CL_{CR} \geq 90$ ml/min, n = 305; ligeira: $CL_{CR} = 60-89$ ml/min, n = 397; moderada: $CL_{CR} = 30-59$ ml/min, n = 164; grave: $CL_{CR} = 15-29$ ml/min, n = 3 e doença renal em fase terminal: $CL_{CR} < 15$ ml/min, n = 1). O efeito do compromisso renal na depuração de dostarlimab foi avaliado por análises farmacocinéticas populacionais em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado em comparação com doentes com função renal normal. Não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na depuração de dostarlimab entre doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado e doentes com função renal normal. Dados de doentes com compromisso renal grave são limitados.

Compromisso hepático

O compromisso hepático foi avaliado conforme definido pelos critérios do *National Cancer Institute* dos EUA de disfunção hepática por bilirrubina total e AST (Normal: bilirrubina total (BT) e AST \leq limite superior da normalidade (LSN), n = 772; ligeira: BT $>$ LSN a 1,5 LSN ou AST $>$ LSN, n = 92; e moderada: BT $>$ 1,5-3 LSN, qualquer AST, n = 5). O efeito do compromisso hepático na depuração de dostarlimab foi avaliado por análises farmacocinéticas populacionais em doentes com compromisso hepático ligeiro em comparação com doentes com função hepática normal. Não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na depuração de dostarlimab entre doentes com compromisso hepático ligeiro e doentes com função hepática normal. Os dados em doentes com compromisso hepático moderado são limitados e não existe informação em doentes com compromisso hepático grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de toxicidade de dose repetida com duração até 3 meses em macacos *Cynomolgus*. Não foram realizados estudos para avaliar o potencial de dostarlimab para carcinogenicidade ou genotoxicidade. Não foram realizados estudos de toxicidade para a reprodução e desenvolvimento animal com dostarlimab. O bloqueio da sinalização PD-L1 demonstrou afetar a tolerância do feto e resultar num aumento da perda fetal em modelos murinos de gravidez. Estes resultados indicam um risco potencial de que a administração de dostarlimab durante a gravidez possa causar danos fetais, incluindo taxas aumentadas de aborto ou nado-morto.

Não foram observados efeitos notáveis nos órgãos reprodutores masculinos e femininos em macacos nos estudos toxicológicos de dose repetida de 1 mês e 3 meses; no entanto, esses resultados podem não ser representativos de todo o risco clínico potencial devido à imaturidade do sistema reprodutivo dos animais usados nos estudos. Portanto, a toxicidade reprodutiva permanece desconhecida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citrato trissódico dihidratado
Ácido cítrico mono-hidratado
Cloridrato de L-arginina
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos.

Após diluição

Se não for utilizado imediatamente, a estabilidade química e física em uso foi demonstrada até 24 horas entre 2°C e 8°C ou 6 horas à temperatura ambiente (até 25°C), desde o momento da preparação/diluição até ao fim da administração.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro borossilicato tipo I transparente de 10 ml, com uma rolha de elastômero clorobutilo cinzenta laminada com fluoropolímero, selada com uma cápsula *flip-off* em alumínio, contendo 500 mg de dostarlimab.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação/diluição

Os medicamentos para uso parentérico devem ser inspecionados visualmente para partículas e descoloração antes da administração. JEMPERLI é uma solução ligeiramente opalescente, incolor a amarela. Rejeitar o frasco para injetáveis se forem observadas partículas visíveis.

JEMPERLI é compatível com um saco IV feito de cloreto de polivinilo (PVC) com ou sem ftalato de di(2-etilhexilo) (DEHP), acetato-vinilo de etileno, polietileno (PE), polipropileno (PP) ou mistura de poliolefinas (PP+PE), e uma seringa feita de PP.

Para a dosagem de 500 mg, retirar 10 ml de JEMPERLI de um frasco para injetáveis e transferir para um saco intravenoso contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%). A concentração final da solução diluída deve estar entre 2 mg/ml e 10 mg/ml. Pode ser necessário retirar um volume de diluente do saco intravenoso antes de adicionar um volume de JEMPERLI no saco IV.

- Por exemplo, se preparar uma dose de 500 mg num saco intravenoso de 250 ml de diluente, para conseguir uma concentração de 2 mg/ml, seria necessário retirar 10 ml de diluente do saco intravenoso de 250 ml. Em seguida, 10 ml de JEMPERLI seriam retirados do frasco para injetáveis e transferidos para o saco intravenoso.

Para a dosagem de 1000 mg, retirar 10 ml de JEMPERLI de dois frascos para injetáveis (retirar 20 ml no total) e transferir para um saco intravenoso contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%). A concentração final da solução diluída deve estar entre 2 mg/ml e 10 mg/ml. Pode ser necessário retirar um volume de diluente do saco IV antes de adicionar um volume de JEMPERLI no saco intravenoso.

- Por exemplo, se preparar uma dose de 1000 mg num saco intravenoso de 500 ml de diluente, para conseguir uma concentração de 2 mg/ml, seria necessário retirar 20 ml de diluente do saco intravenoso de 500 ml. Em seguida, 10 ml de JEMPERLI seriam retirados de cada um dos dois frascos para injetáveis, totalizando 20 ml, e transferidos para o saco intravenoso.

Misturar a solução diluída por inversão suave. Não agitar o saco intravenoso final. Rejeitar qualquer porção não utilizada remanescente no frasco para injetáveis.

Conservação

Conservar na embalagem de origem até ao momento da preparação para proteger da luz. A dose preparada pode ser conservada:

- A temperatura ambiente até 25°C por um período não superior a 6 horas desde o momento da diluição até ao fim da perfusão.
- Sob refrigeração entre 2°C a 8°C por um período não superior a 24 horas desde o momento da diluição até ao fim da perfusão. Se refrigerada, deixar que a solução diluída atinja a temperatura ambiente antes da administração.

Administração

JEMPERLI deve ser administrado por perfusão intravenosa usando uma bomba de perfusão intravenosa durante 30 minutos por um profissional de saúde. Os tubos devem ser feitos de PVC, silicone curado com platina ou PP; os acessórios de PVC ou policarbonato e as agulhas de aço

inoxidável. Durante a administração de JEMPERLI, tem de ser usado um filtro em linha de polietersulfona (PES) de 0,2 ou 0,22 micrómetros.

JEMPERLI não pode ser administrado como uma injeção intravenosa ou injeção em bólus.

Não administrar concomitantemente outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1538/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de abril de 2021
Data da última renovação: 15 de fevereiro de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subseqüentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subseqüentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de JEMPERLI (dostarlimab) em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve acordar com a Autoridade Nacional Competente o conteúdo e o formato do programa educacional.

O programa educacional destina-se a aumentar a consciencialização dos doentes sobre os sinais e sintomas de potenciais reações adversas imunomediadas associadas ao tratamento com dostarlimab.

O Titular da AIM deverá garantir que em cada Estado-Membro em que JEMPERLI é comercializado, todos os profissionais de saúde que se espera que prescrevam JEMPERLI recebem o seguinte conjunto educacional:

- Cartão do Doente.

O **Cartão do Doente** deve conter as seguintes mensagens-chave:

- Descrição dos principais sinais e sintomas de reações adversas imunomediadas.
- A importância de notificarem imediatamente ao seu médico/enfermeiro assistente se ocorrerem sintomas ou se se agravarem, e a importância de não tentarem tratar-se a si próprios.
- A importância de terem o Cartão do Doente sempre com eles e mostrá-lo em todas as consultas médicas com outros profissionais de saúde que não o prescritor (por exemplo, profissionais de saúde de urgência).
- Inclui detalhes de contacto do prescritor de JEMPERLI e uma mensagem de alerta para os profissionais de saúde em qualquer altura, incluindo em condições de urgência, com a informação de que o doente está a usar JEMPERLI.

- **Obrigação de proceder a medidas de pós-autorização**

O Titular da AIM deverá completar, dentro do prazo indicado, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): a fim de caracterizar melhor a eficácia do dostarlimab em associação com carboplatina e paclitaxel no tratamento de doentes adultos com cancro do endométrio primário avançado ou recidivante com deficiência de reparação de incompatibilidades/ de instabilidade de microssatélites elevada e que são candidatos a terapêutica sistémica, o titular da AIM deve apresentar os resultados da análise final de OS parte 1 do estudo RUBY - Apresentação do relatório final do estudo:	30 de junho 2029

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

JEMPERLI 500 mg concentrado para solução para perfusão
dostarlimab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de 10 ml de concentrado estéril contém 500 mg de dostarlimab.
Cada ml de concentrado estéril contém 50 mg de dostarlimab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: citrato trissódico dihidratado; ácido cítrico mono-hidratado; cloridrato de L-arginina; cloreto de sódio; polissorbato 80; água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis de 10 ml (500 mg)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.
Apenas para uso único.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP
Consultar o folheto informativo para o prazo de validade do medicamento reconstituído.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Dublin 24
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1538/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

JEMPERLI 500 mg concentrado estéril
dostarlimab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 ml (500 mg)

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

JEMPERLI 500 mg concentrado para solução para perfusão dostarlimab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico irá fornecer-lhe um Cartão do Doente. Certifique-se de que mantém este Cartão consigo enquanto estiver a receber tratamento com JEMPERLI.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é JEMPERLI e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado JEMPERLI
3. Como é administrado JEMPERLI
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar JEMPERLI
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é JEMPERLI e para que é utilizado

JEMPERLI contém a substância ativa dostarlimab, que é um *anticorpo monoclonal*, um tipo de proteína designada para reconhecer e ligar-se a uma substância alvo específica no corpo.

JEMPERLI atua ajudando o seu sistema imunitário a combater o seu cancro.

JEMPERLI é utilizado em adultos para tratar um tipo de cancro chamado *cancro do endométrio* (cancro do revestimento do útero). É utilizado quando o cancro se espalhou e não pode ser removido por cirurgia, e progrediu durante ou após tratamento anterior.

JEMPERLI pode ser administrado em associação com outros medicamentos anticancerígenos. É importante que leia também os folhetos informativos dos outros medicamentos anticancerígenos que possa estar a tomar. Se tiver alguma dúvida sobre estes medicamentos, fale com o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado JEMPERLI

Não lhe deve ser administrado JEMPERLI:

- se tem alergia ao dostarlimab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado JEMPERLI se tem:

- problemas no sistema imunitário;
- problemas no pulmão ou problemas respiratórios;
- problemas no fígado ou no rim;
- erupção na pele grave;
- quaisquer outros problemas médicos.

Sintomas a que tem de estar atento

JEMPERLI pode causar efeitos indesejáveis graves, que podem tornar-se, por vezes, potencialmente fatais e podem levar à morte. Estes efeitos indesejáveis podem ocorrer em qualquer altura durante o tratamento, ou até após o fim do seu tratamento. Pode ter mais do que um efeito indesejável ao mesmo tempo.

Tem de estar consciente dos possíveis sintomas, para que o seu médico possa dar-lhe tratamento para os efeitos indesejáveis, se necessário.

→ **Leia a informação** em “Sintomas de efeitos indesejáveis graves” na secção 4. Fale com o seu médico ou enfermeiro se tiver dúvidas ou preocupações.

Crianças e adolescentes

JEMPERLI não pode ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e JEMPERLI

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Alguns medicamentos podem interferir com o efeito de JEMPERLI:

- medicamentos que enfraquecem o seu sistema imunitário — por exemplo, *corticosteroides*, como prednisona.

→ **Informe o seu médico** se estiver a tomar algum destes.

Contudo, depois de ser tratado com JEMPERLI, o seu médico poderá dar-lhe corticosteroides para atenuar quaisquer efeitos indesejáveis que possa ter.

Gravidez

- **Não deve receber JEMPERLI se estiver grávida**, a menos que o seu médico o recomende especificamente.
- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de receber este medicamento.
- JEMPERLI pode causar efeitos nocivos ou a morte ao seu feto.
- Se é uma mulher com potencial para engravidar, tem de utilizar **métodos contraceptivos** eficazes enquanto estiver a ser tratada com JEMPERLI e durante, pelo menos, 4 meses após a sua última dose.

Amamentação

- Se está a amamentar, **fale com o seu médico** antes de lhe ser administrado este medicamento.
- **Não deve amamentar** durante o tratamento e durante, pelo menos, 4 meses após a sua última dose de JEMPERLI.
- Não se sabe se a substância ativa de JEMPERLI passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que JEMPERLI afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, se tiver efeitos indesejáveis que afetam a sua capacidade de concentração e reação, deve ser cuidadoso ao conduzir ou utilizar máquinas.

JEMPERLI contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”. Contudo, antes de receber JEMPERLI, este é misturado com uma solução que pode conter sódio. Fale com o seu médico se estiver a seguir uma dieta baixa em sal.

3. Como é administrado JEMPERLI

JEMPERLI ser-lhe-á administrado num hospital ou clínica, sob a supervisão de um médico experiente no tratamento do cancro.

Quando o JEMPERLI é administrado isolado, a dose recomendada de JEMPERLI é 500 mg de 3 em 3 semanas durante 4 administrações, seguida de 1000 mg de 6 em 6 semanas para todas as doses subsequentes.

Quando JEMPERLI é administrado em associação com carboplatina e paclitaxel, a dose recomendada de JEMPERLI é de 500 mg a cada 3 semanas durante 6 doses, seguida de 1000 mg a cada 6 semanas para todas as doses subsequentes.

O seu médico irá administrar-lhe JEMPERLI por gota-a-gota numa veia (*perfusão intravenosa*) durante cerca de 30 minutos.

O seu médico irá determinar quantos tratamentos são necessários.

Se se esquecer de uma consulta para receber JEMPERLI

➔ **Contacte o seu médico ou hospital imediatamente** para voltar a marcar a sua consulta.

É **muito importante** que não falhe uma administração deste medicamento.

Se parar de receber JEMPERLI

A paragem do seu tratamento pode parar o efeito do medicamento. Não pare o tratamento com JEMPERLI, a menos que tenha falado com o seu médico.

Cartão do Doente

Informação importante presente neste Folheto Informativo pode ser encontrada no Cartão do Doente que o seu médico lhe deu. É importante que conserve este Cartão do Doente e que o mostre ao seu companheiro/a ou cuidadores.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns dos efeitos indesejáveis podem ser graves, e precisa de saber a que sintomas deve estar atento.

Sintomas de efeitos indesejáveis graves

JEMPERLI pode causar efeitos indesejáveis graves. Se desenvolver sintomas, **deve informar o seu médico ou enfermeiro o mais rápido possível**. O seu médico pode dar-lhe outros medicamentos para prevenir complicações mais graves e reduzir os seus sintomas. O seu médico pode decidir que deve falhar uma administração de JEMPERLI, ou parar totalmente o seu tratamento.

Perturbações	Possíveis sintomas
Inflamação dos pulmões (<i>pneumonite</i>)	<ul style="list-style-type: none">• falta de ar• dor no peito• aparecimento ou agravamento de tosse
Inflamação dos intestinos (<i>colite, enterite, vasculite gastrointestinal</i>)	<ul style="list-style-type: none">• diarreia ou movimentos intestinais mais frequentes do que o habitual• fezes negras, tipo alcatrão, pegajosas; sangue ou muco nas fezes• dor de estômago grave ou sensibilidade ao toque

Perturbações	Possíveis sintomas
	<ul style="list-style-type: none"> • sensação de doença (<i>náuseas</i>), estar doente (<i>vómitos</i>)
Inflamação do tubo digestivo e estômago (<i>esofagite, gastrite</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • dificuldade em engolir • diminuição do apetite • ardor no peito (<i>azia</i>) • dor no peito e de barriga • sensação de doença (<i>náuseas</i>), estar doente (<i>vómitos</i>)
Inflamação do fígado (<i>hepatite</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • sensação de doença (<i>náuseas</i>), estar doente (<i>vómitos</i>) • perda de apetite • dor no lado direito do abdómen (estômago) • amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos • urina escura • hemorragias ou aparecimento de nódos negros mais facilmente do que o normal
Inflamação das glândulas hormonais (<i>especialmente tireoide, hipófise, suprarrenal, pâncreas</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • batimentos do coração rápidos • aumento de peso ou perda de peso • transpiração excessiva • perda de cabelo • sensação de frio • prisão de ventre • dor abdominal • voz mais grave • dores musculares • tonturas ou desmaio • dores de cabeça persistentes ou dor de cabeça invulgar
Diabetes tipo 1, incluindo cetoacidose diabética (ácido no sangue produzido pela diabetes)	<ul style="list-style-type: none"> • sensação de fome ou sede maior que o normal • necessidade de urinar mais vezes incluindo à noite • perda de peso • sensação de doença (<i>náuseas</i>), estar doente (<i>vómitos</i>) • dor de estômago • sensação de cansaço • sonolência invulgar • dificuldade em pensar de forma clara • hálito com cheiro doce ou frutado • respiração profunda ou acelerada
Inflamação dos rins (<i>nefrite</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • alterações na quantidade ou na cor da urina • inchaço dos tornozelos • perda de apetite • sangue na urina
Inflamação da pele	<ul style="list-style-type: none"> • erupção na pele, comichão, pele seca, descamação ou feridas na pele • úlceras na boca, nariz, garganta ou zona genital
Inflamação do músculo do coração (<i>miocardite</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • dificuldade em respirar • tonturas ou desmaio • febre • dor no peito e aperto no peito • sintomas gripais
Inflamação do cérebro e do sistema nervoso (<i>síndrome miasténica/ miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré, encefalite</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • rigidez do pescoço • dor de cabeça • febre, arrepios • vómitos • sensibilidade dos olhos à luz • fraqueza dos músculos oculares, pálpebras caídas

Perturbações	Possíveis sintomas
	<ul style="list-style-type: none"> • olhos secos e visão turva • dificuldade em engolir, boca seca • discurso alterado • confusão mental e sonolência • tonturas • sensação de picadas ou formigueiro nas mãos e pés • moinha muscular • dificuldade em andar ou levantar objetos • batimentos/frequência cardíaca ou tensão arterial anormais
Inflamação da medula espinhal (<i>mielite</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • dor • adormecimento • formigueiro ou fraqueza nos braços ou pernas • problemas de bexiga ou intestino incluindo necessidade de urinar mais vezes, incontinência urinária, dificuldade em urinar e obstipação
Inflamação dos olhos	<ul style="list-style-type: none"> • alterações na visão
Inflamação de outros órgãos	<ul style="list-style-type: none"> • dores articulares ou musculares graves ou persistentes • fraqueza muscular grave • mãos ou pés inchados ou frios • sensação de cansaço

Reações associadas a perfusão

Algumas pessoas podem ter reações do tipo alérgico quando recebem uma perfusão. Geralmente, estas desenvolvem-se no espaço de minutos ou horas, mas podem desenvolver-se até 24 horas após o tratamento.

Os sintomas incluem:

- falta de ar ou pieira;
- comichão ou erupção na pele;
- afrontamentos;
- tonturas;
- arrepios ou tremores;
- febre;
- queda na tensão arterial (sensação de desmaio).

Rejeição de transplante de órgão sólido e outras complicações, incluindo doença de enxerto contra hospedeiro (GvHD), em pessoas que receberam um transplante de medula óssea (células estaminais) que usa células estaminais de um dador (alógeno). Estas complicações podem ser graves e podem levar à morte. Estas complicações podem ocorrer se foi submetido a transplantação antes ou depois de ter sido tratado com JEMPERLI. O seu profissional de saúde irá monitorizá-lo para estas complicações.

➔ **Procure atenção médica imediatamente** se pensa que poderá estar a ter uma reação.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados com JEMPERLI isoladamente.

Efeitos indesejáveis muito frequentes - (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- diminuição do número de glóbulos vermelhos (*anemia*);
- atividade reduzida da glândula tiroide;
- diarreia; sensação de doença (*náuseas*); estar doente (*vómitos*);
- vermelhidão ou erupção na pele; formação de bolhas na pele ou nas membranas mucosas; comichão na pele;
- dor nas articulações;
- temperatura alta; febre;

- níveis elevados de enzimas hepáticas no sangue.
- ➔ **Verifique a tabela** acima para sintomas de possíveis efeitos indesejáveis graves.

Efeitos indesejáveis frequentes - (podem afetar **até 1 em cada 10** pessoas):

- atividade excessiva da glândula tiroide;
- secreção diminuída das hormonas suprarrenais (*insuficiência suprarrenal*);
- inflamação dos pulmões;
- inflamação do revestimento do intestino (*cólon*);
- inflamação do pâncreas;
- inflamação do estômago;
- inflamação do fígado;
- dores musculares;
- arrepios;
- reação à perfusão;
- reação de hipersensibilidade à perfusão.

➔ **Verifique a tabela** acima para sintomas de possíveis efeitos indesejáveis graves.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes - (podem afetar **até 1 em cada 100** pessoas):

- inflamação do cérebro;
- destruição dos glóbulos vermelhos (*Anemia hemolítica auto-imune*);
- inflamação da hipófise, na base do cérebro;
- inflamação da glândula tiroide;
- diabetes tipo 1 ou complicações diabéticas (*cetoacidose diabética*);
- inflamação do tubo digestivo;
- uma condição em que os músculos ficam fracos e ocorre cansaço rápido dos músculos (*miastenia grave*);
- inflamação das articulações;
- inflamação dos músculos;
- inflamação do olho — da íris (a parte colorida do olho) e do corpo ciliar (área ao redor da íris);
- inflamação dos rins.

➔ **Verifique a tabela** acima para sintomas de possíveis efeitos indesejáveis graves.

Foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis com JEMPERLI quando administrado em associação com carboplatina e paclitaxel.

Efeitos indesejáveis muito frequentes - (podem afetar **mais de 1 em cada 10** pessoas):

- glândula tiroide pouco ativa
- erupção cutânea na pele
- pele seca
- temperatura elevada; febre
- aumento dos níveis de enzimas hepáticas no sangue.

➔ **Verifique a tabela** acima para sintomas de possíveis efeitos indesejáveis graves.

Efeitos indesejáveis frequentes - (podem afetar **até 1 em cada 10** pessoas):

- glândula tiroide hiperativa
- diminuição da secreção de hormonas suprarrenais (*insuficiência suprarrenal*)
- inflamação dos pulmões
- inflamação do revestimento do intestino (*cólon*).

➔ **Verifique a tabela** acima para sintomas de possíveis efeitos indesejáveis graves.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes - (podem afetar **até 1 em cada 100** pessoas):

- inflamação da glândula tiroide
- diabetes tipo 1

- uma condição em que os músculos enfraquecem e há uma fadiga rápida dos músculos (*síndrome miastênica*)
- inflamação do músculo cardíaco
- inflamação do pâncreas
- inflamação do estômago
- inflamação dos vasos sanguíneos do esófago, do estômago ou do intestino
- inflamação do olho
- inflamação das articulações
- inflamação dos músculos
- inflamação em todo o corpo.

➔ **Verifique a tabela** acima para sintomas de possíveis efeitos indesejáveis graves.

➔ **Contacte o seu médico ou enfermeiro o mais rápido possível** se desenvolver algum destes sintomas.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar JEMPERLI

JEMPERLI ser-lhe-á administrado num hospital ou clínica e o profissional de saúde será responsável pela sua conservação.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Se não for utilizada imediatamente, a perfusão preparada pode ser conservada até 24 horas de 2°C a 8°C ou 6 horas à temperatura ambiente (até 25°C) desde o momento da preparação/diluição até ao fim da administração.

Não utilize este medicamento se se observar partículas visíveis.

Não guarde qualquer medicamento não utilizado para reutilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de JEMPERLI

- A substância ativa é dostarlimab.
- Um frasco para injetáveis de 10 ml de concentrado para solução para perfusão contém 500 mg de dostarlimab.
- Cada ml de concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril) contém 50 mg de dostarlimab.

- Os outros componentes são citrato trissódico dihidratado; ácido cítrico mono-hidratado; cloridrato de L-arginina; cloreto de sódio; polissorbato 80; e água para preparações injetáveis (ver secção 2).

Qual o aspeto de JEMPERLI e conteúdo da embalagem

JEMPERLI é uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarela, essencialmente livre de partículas visíveis.

Está disponível em embalagens contendo um frasco para injetáveis de vidro.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Norge

GlaxoSmithKline AS

Tel: + 372 8002640

Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited.
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Preparação/diluição, conservação e administração da solução para perfusão:

- Os medicamentos para uso parentérico devem ser inspecionados visualmente para partículas visíveis e descoloração antes da administração. JEMPERLI é uma solução ligeiramente

opalescente, incolor a amarela. Rejeitar o frasco para injetáveis se forem observadas partículas visíveis.

- JEMPERLI é compatível com um saco IV de cloreto de polivinilo (PVC) com ou sem ftalato de di(2-etilhexilo) (DEHP), acetato-vinilo de etileno, polietileno (PE), polipropileno (PP) ou mistura de poliolefinas (PP+PE), e uma seringa de PP.
- Para a dosagem de 500 mg, retirar 10 ml de JEMPERLI de um frasco para injetáveis e transferir para um saco intravenoso contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glicose 50 mg/ml (5%). A concentração final da solução diluída deve estar entre 2 mg/ml e 10 mg/ml. Poderá ser necessário retirar um volume de diluente do saco IV antes de adicionar um volume de JEMPERLI no saco IV
 - Por exemplo, se preparar uma dose de 500 mg num saco IV de 250 ml de diluente, para conseguir uma concentração de 2 mg/ml, seria necessário retirar 10 ml de diluente do saco IV de 250 ml. Em seguida, 10 ml de JEMPERLI seriam retirados do frasco para injetáveis e transferidos para o saco IV.
- Para a dosagem de 1000 mg, retirar 10 ml de JEMPERLI de dois frascos para injetáveis (retirar 20 ml no total) e transferir para um saco intravenoso contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glicose 50 mg/ml (5%). A concentração final da solução diluída deve estar entre 2 mg/ml e 10 mg/ml. Pode ser necessário retirar um volume de diluente do saco IV antes de adicionar um volume de JEMPERLI no saco IV.
 - Por exemplo, se preparar uma dose de 1000 mg num saco IV de 500 ml de diluente, para conseguir uma concentração de 2 mg/ml, seria necessário retirar 20 ml de diluente do saco IV de 500 ml. Em seguida, 10 ml de JEMPERLI seriam retirados de cada um dos dois frascos para injetáveis, totalizando 20 ml, e transferidos para o saco IV.
- Misturar a solução diluída por inversão suave. Não agitar o saco intravenoso final. Rejeitar qualquer porção não utilizada remanescente no frasco para injetáveis.
- Conservar na embalagem de origem até ao momento da preparação para proteger da luz. A dose preparada pode ser conservada:
 - À temperatura ambiente até 25°C por um período não superior a 6 horas desde o momento da diluição até ao fim da perfusão.
 - Sob refrigeração a 2°C – 8°C por um período não superior a 24 horas desde o momento da diluição até ao fim da perfusão. Se refrigerada, deixar que a solução diluída atinja a temperatura ambiente antes da administração.
- JEMPERLI deve ser administrado por perfusão intravenosa usando uma bomba de perfusão intravenosa durante 30 minutos por um profissional de saúde.
- Os tubos devem ser feitos de PVC, silicone curado com platina ou PP; os acessórios de PVC ou policarbonato e as agulhas de aço inoxidável.
- Durante a administração de JEMPERLI, tem de ser usado um filtro em linha de polietersulfona (PES) de 0,2 ou 0,22 micrómetros.
- JEMPERLI não pode ser administrado como uma injeção intravenosa ou injeção em bólus.
- Não administrar concomitantemente outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES RELATIVAS AO PEDIDO PARA A PROTEÇÃO DA COMERCIALIZAÇÃO
DURANTE UM ANO APRESENTADAS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE
MEDICAMENTOS**

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **proteção da comercialização durante um ano**

O CHMP reviu os dados apresentados pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado, tendo em consideração as disposições da alínea 11 do artigo 14.º do Regulamento (CE) N.º 726/2004, e considera que a nova indicação terapêutica oferece um benefício clínico significativo em comparação com as terapias existentes, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.