

Jemperli

GlaxoSmithKline Brasil Ltda

Solução para diluição para infusão

50 mg/mL



Jemperli (dostarlimabe)

Bula do Profissional de Saúde

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Jemperli
dostarlimabe

APRESENTAÇÃO

Solução para diluição para infusão.

Jemperli é apresentado em embalagem com 1 frasco-ampola de 10 ml contendo 500 mg de dostarlimabe (50 mg/ml).

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 1 ml da solução para diluição para infusão contém:

dostarlimabe.....50 mg
excipientes* q.s.p.....1 ml

*Excipientes: ácido cítrico monohidratado, cloridrato de L-arginina, polissorbato 80, cloreto de sódio, citrato de sódio di-hidratado, água para injetáveis.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Jemperli é indicado em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel seguido de **Jemperli** para o tratamento de pacientes adultos com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente.

Jemperli é indicado como monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com câncer endometrial recorrente ou avançado com deficiência de enzimas de reparo (dMMR) ou alta instabilidade de microssatélite (MSI-H), que progrediu durante ou após tratamento à base de platina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo RUBY: Estudo controlado randomizado de terapia combinada no tratamento de câncer endometrial primário avançado ou recorrente.

A eficácia e a segurança de **Jemperli** em combinação com carboplatina-paclitaxel, seguido de monoterapia com **Jemperli**, foram investigadas no RUBY, um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, conduzido em pacientes com câncer endometrial primário avançado ou recorrente.

Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber dostarlimabe 500 mg mais carboplatina AUC 5 mg/ml/min e paclitaxel 175 mg/m² a cada 3 semanas por 6 ciclos seguidos de dostarlimabe 1000 mg a cada 6 semanas (n = 245) ou placebo mais carboplatina AUC 5 mg/ml/min e paclitaxel 175 mg/m² a cada 3 semanas por 6 ciclos seguidos de placebo a cada 6 semanas (n = 249). A randomização foi estratificada por status de MMR/MSI, radioterapia pélvica externa anterior e status da doença (recorrente, estágio III primário ou estágio IV primário).

Os principais critérios de elegibilidade para o estudo foram doença primária em estágio III ou IV da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), incluindo doença em estágio IIIA a IIIC1 com presença de doença avaliável ou mensurável por RECIST v.1.1, pacientes em estágio IIIC1 com carcinossarcoma, histologia de células claras, serosa ou mista (contendo ≥10% de carcinossarcoma, células claras ou histologia serosa), independentemente da presença de doença avaliável ou mensurável em exames de imagem, doença em estágio IIIC2 ou estágio IV, independentemente da presença de doença avaliável ou mensurável. O estudo também incluiu pacientes com câncer endometrial em primeira recorrência com baixo potencial de cura por radioterapia ou cirurgia isoladas ou em combinação, incluindo pacientes que tiveram a primeira recorrência e que eram virgens de tratamento antineoplásico sistêmico ou as que receberam tratamento sistêmico neoadjuvante/adjuvante prévio a terapia anticancerígena e tiveram uma recorrência ou doença progressiva em ≥6 meses após a conclusão do tratamento. O tratamento continuou por até 3 anos ou até toxicidade inaceitável, progressão da doença ou decisão do investigador. O tratamento

Jemperli (dostarlimabe)

Bula do Profissional de Saúde

poderia ser continuado além de 3 anos ou além da progressão da doença se o paciente estivesse clinicamente estável e considerado como tendo benefício clínico pelo investigador. A avaliação do status do tumor foi realizada a cada 6 semanas até a semana 25, a cada 9 semanas até a semana 52 e a cada 12 semanas a partir de então.

Os desfechos primários de eficácia foram sobrevida livre de progressão (PFS), avaliada pelo investigador de acordo com RECIST v1.1 em indivíduos com câncer endometrial primário avançado ou recorrente MMR/MSI-H e em todos os indivíduos (população geral) com câncer endometrial primário avançado ou recorrente, e sobrevida global (OS) em todos os indivíduos (população geral) com câncer endometrial primário avançado ou recorrente. Os desfechos secundários incluíram taxa de resposta objetiva (ORR) e duração da resposta (DOR), avaliados por comitê independente (BICR) e pelo investigador de acordo com RECIST v1.1 e, a PFS2, definida como o tempo entre a randomização do estudo e a progressão da doença ou morte por qualquer causa (o que ocorrer primeiro) durante a primeira terapia subsequente ao tratamento do estudo, o que ocorrer primeiro.

Um total de 494 pacientes com câncer endometrial foram avaliados quanto à eficácia no estudo RUBY. Os dados demográficos e as características da população geral do estudo foram: idade média de 65 anos (51% com 65 anos ou mais); 77% Brancos, 12% Negros, 3% Asiáticos; e pontuação de desempenho (PS) do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 (63%) ou 1 (37%); e estágio primário III 18,6%; estágio primário IV 33,6%; EC recorrente 47,8%.

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

Os resultados de eficácia encontram-se na Tabela 1 e nas Figuras 1, 2, 4 e 5. Jemperli em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel demonstrou melhora estatisticamente significativa na PFS tanto na população dMMR/MSI-H quanto em todos os indivíduos e OS para todos os indivíduos versus placebo mais carboplatina-paclitaxel.

Resultados das análises de eficácia exploratórias pré-especificadas para a população MMRp/MSS encontram-se na Tabela 1 e Figuras 3 e 6.

Tabela 1: Resultados de eficácia em RUBY para pacientes com câncer endometrial

Desfechos	População geral ^a		População dMMR/MSI-H ^a		População MMRp/MSS ^a	
	Dostarlimabe + carboplatina-paclitaxel (N=245)	Placebo + carboplatina-paclitaxel (N=249)	Dostarlimabe + carboplatina-paclitaxel (N=53)	Placebo + carboplatina-paclitaxel (N=65)	Dostarlimabe + carboplatina-paclitaxel (N=192)	Placebo + carboplatina-paclitaxel (N=184)
Desfechos primários						
Sobrevida livre de progressão (PFS)						
Mediana em meses (95% CI) ^b	11.8 (9.6, 17.1)	7.9 (7.6, 9.5)	Não alcançada	7.7 (5.6, 9.7)	9.9 (9.0, 13.3)	7.9 (7.6, 9.8)
Número (%) de pacientes com evento	135 (55.1)	177 (71.1)	19 (35.8)	47 (72.3)	116 (60.4)	130 (70.7)
Razão de risco (95% CI) ^c	0.64 (0.51, 0.80)		0.28 (0.16, 0.50)		0.76 (0.59, 0.98)	
p-valor ^d	<0.0001		<0.0001		NA ^j	
Probabilidade de PFS em 12 meses (95% CI) ^e	48.2 (41.3, 54.8)	29.0 (23.0, 35.2)	63.5 (48.5, 75.3)	24.4 (13.9, 36.4)	43.5 (35.7, 51.0)	30.6 (23.6, 37.8)

Probabilidade de PFS em 24 meses (95% CI) ^e	36.1 (29.3, 42.9)	18.1 (13.0, 23.9)	61.4 (46.3, 73.4)	15.7 (7.2, 27.0)	28.4 (21.2, 36.0)	18.8 (12.8, 25.7)
Sobrevida global (OS)^{f,g}						
Mediana em meses (95% CI) ^b	44.6 (32.6, NE)	28.2 (22.1, 35.6)	Não alcançada	31.4 (20.3, NE)	34.0 (28.6, NR)	27.0 (21.5, 35.6)
Número (%) de pacientes com evento	109 (44.5)	144 (57.8)	12 (22.6)	35 (53.8)	97 (50.5)	109 (59.2)
Razão de risco (95% CI) ^c	0.69 (0.54, 0.89)		0.32 (0.17, 0.63)		0.79 (0.60, 1.04)	
p-valor ^d	0.0020		N/A ^f		N/A ^f	
Probabilidade de OS em 12 meses (95% CI) ^d	83.3 (77.9, 87.4)	80.9 (75.4, 85.3)	86.8 (74.2, 93.5)	79.9 (67.9, 87.8)	82.3 (76.0, 87.1)	81.2 (74.7, 86.2)
Probabilidade de OS em 24 meses (95% CI) ^d	70.1 (63.8, 75.5)	54.3 (47.8, 60.3)	82.8 (69.5, 90.7)	57.5 (44.4, 68.6)	66.5 (59.2, 72.8)	53.2 (45.6, 60.2)
Desfechos secundários						
Taxa de resposta objetiva (ORR)^h						
Número de participantes com doença avaliável no início do estudo (n)	212	219	49	58	163	161
ORR, n (%) (95% CI)	149 (70.3) (63.6, 76.3)	142 (64.8) (58.1, 71.2)	38 (77.6) (63.4, 88.2)	40 (69.0) (55.5, 80.5)	111 (68.1) (60.4, 75.2)	102 (63.4) (55.4, 70.8)
Taxa de resposta completa, n (%)	53 (25.0)	43 (19.6)	15 (30.6)	12 (20.7)	38 (23.3)	31 (19.3)
Taxa de resposta parcial, n (%)	96 (45.3)	99 (45.2)	23 (46.9)	28 (48.3)	73 (44.8)	71 (44.1)
Duração da resposta (DOR)^{h,i}						
Número de respondentes (n)	149	142	38	40	111	102
Mediana em meses (95% CI) ^b	10.6 (8.2, 17.6)	6.2 (4.4, 6.7)	Não alcançada	5.4 (3.9, 8.1)	8.6 (6.9, 13.1)	6.3 (4.4, 6.9)
Pacientes com duração ≥ 6 meses, n (%)	94 (63.1)	69 (48.6)	28 (73.7)	18 (45.0)	66 (59.5)	51 (50.0)

Jemperli (dostarlimabe)

Bula do Profissional de Saúde

Pacientes com duração ≥ 12 meses, n (%)	60 (40.3)	29 (20.4)	22 (57.9)	7 (17.5)	38 (34.2)	22 (21.6)
PFS 2^g						
Mediana em meses (95% CI) ^b	32.3 (24.6, NE)	18.4 (14.9, 22.0)	Não alcançada	21.6 (13.4, 39.1)	24.6 (20.1, 32.6)	15.9 (13.6, 22.0)
Razão de risco (95% CI) ^c	0.66 (0.52, 0.84)		0.33 (0.18, 0.63)		0.74 (0.57, 0.97)	
Probabilidade de PFS2 em 24 meses (95% CI) ^e	56.8 (50.0, 63.1)	40.8 (34.4, 47.0)	77.6 (63.1, 86.9)	46.8 (33.9, 58.6)	51.0 (43.3, 58.2)	38.7 (31.4, 45.8)

CI: Intervalo de confiança; NA = não aplicável; NE = não estimável

^a Dados de eficácia com acompanhamento médio de 25 meses (data de corte 28 de setembro de 2022).

^b Pelo método Brookmeyer e Crowley.

^c Com base no modelo de regressão estratificado de Cox.

^d Valor p unilateral baseado no teste log-rank estratificado.

^e Pelo método de Kaplan-Meier.

^f OS é um endpoint primário apenas para a população geral.

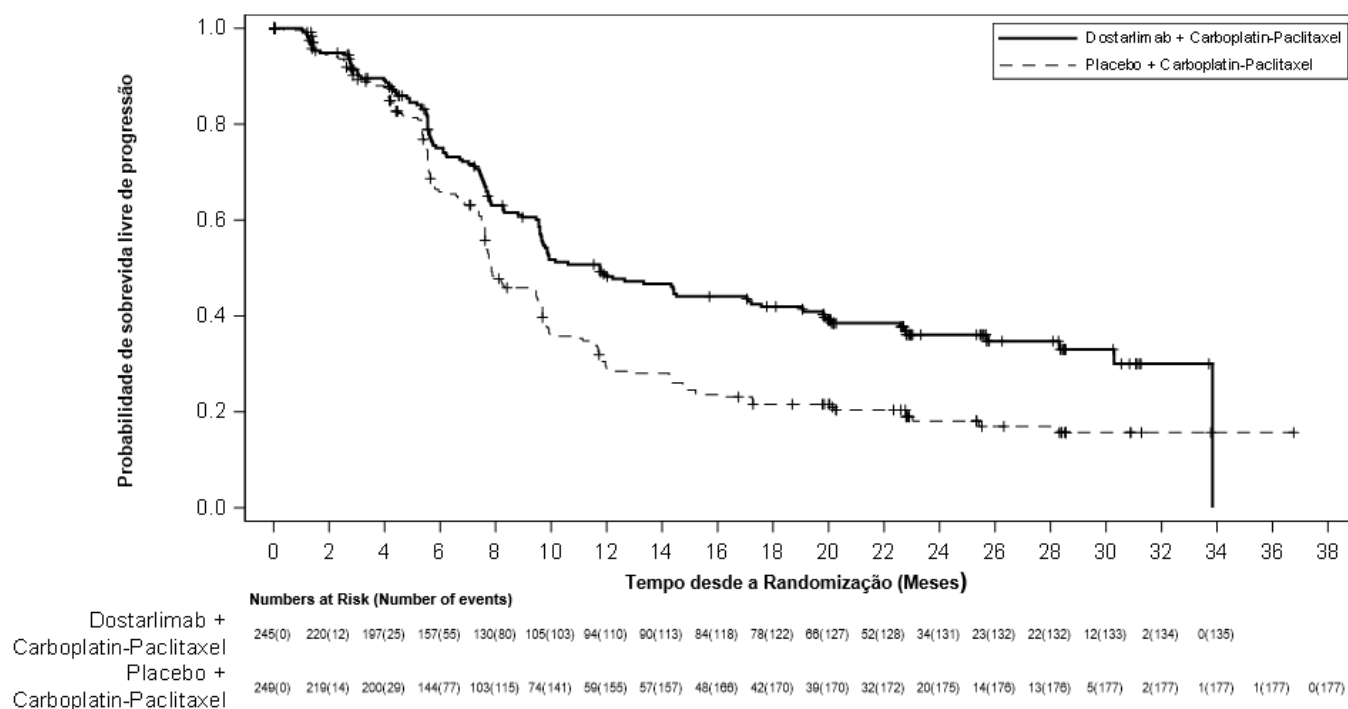
^g Acompanhamento médio de 37 meses (data de corte 22 de setembro de 2023)

^h Avaliado pelo investigador de acordo com RECIST v1.1.

ⁱ Para pacientes com resposta parcial ou completa.

^j PFS é um endpoint primário apenas para população dMMR/MSI-H e população geral.

Figura 1: Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão por avaliação do investigador em todos os pacientes (população geral) com câncer endometrial (estudo RUBY)



Jemperli (dostarlimabe)

Bula do Profissional de Saúde

Figura 2: Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão por avaliação do investigador em pacientes com câncer endometrial dMMR/MSI-H (estudo RUBY)

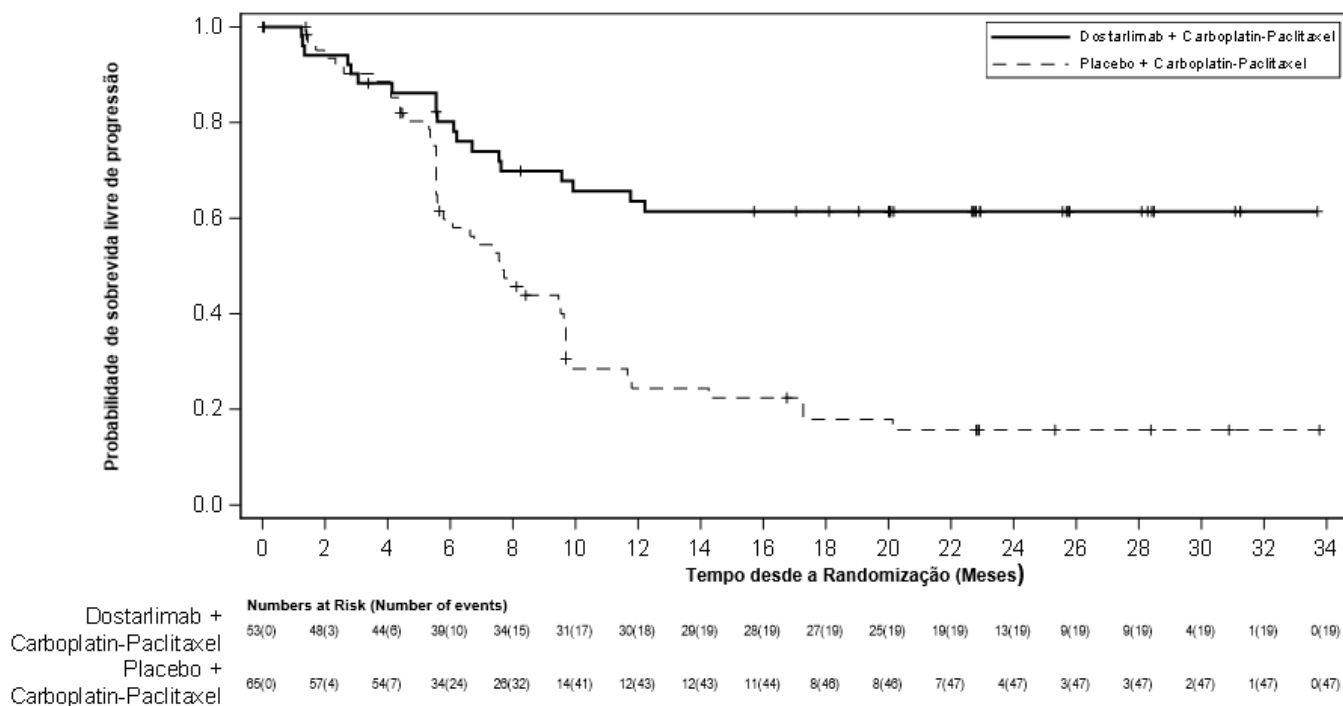
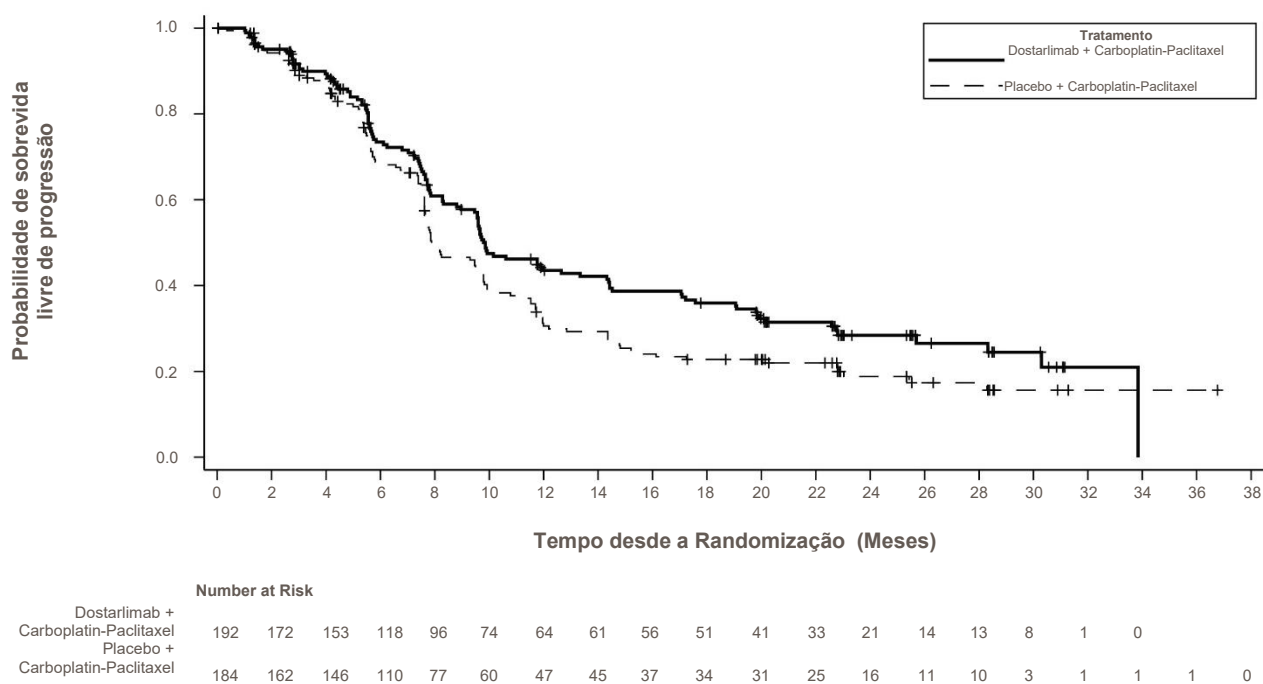


Figura 3- Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão por avaliação do investigador em pacientes com câncer endometrial MMRp/MSS (estudo RUBY)



Jemperli (dostarlimabe)

Bula do Profissional de Saúde

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida global em todos os pacientes (população geral) com câncer endometrial (estudo RUBY)

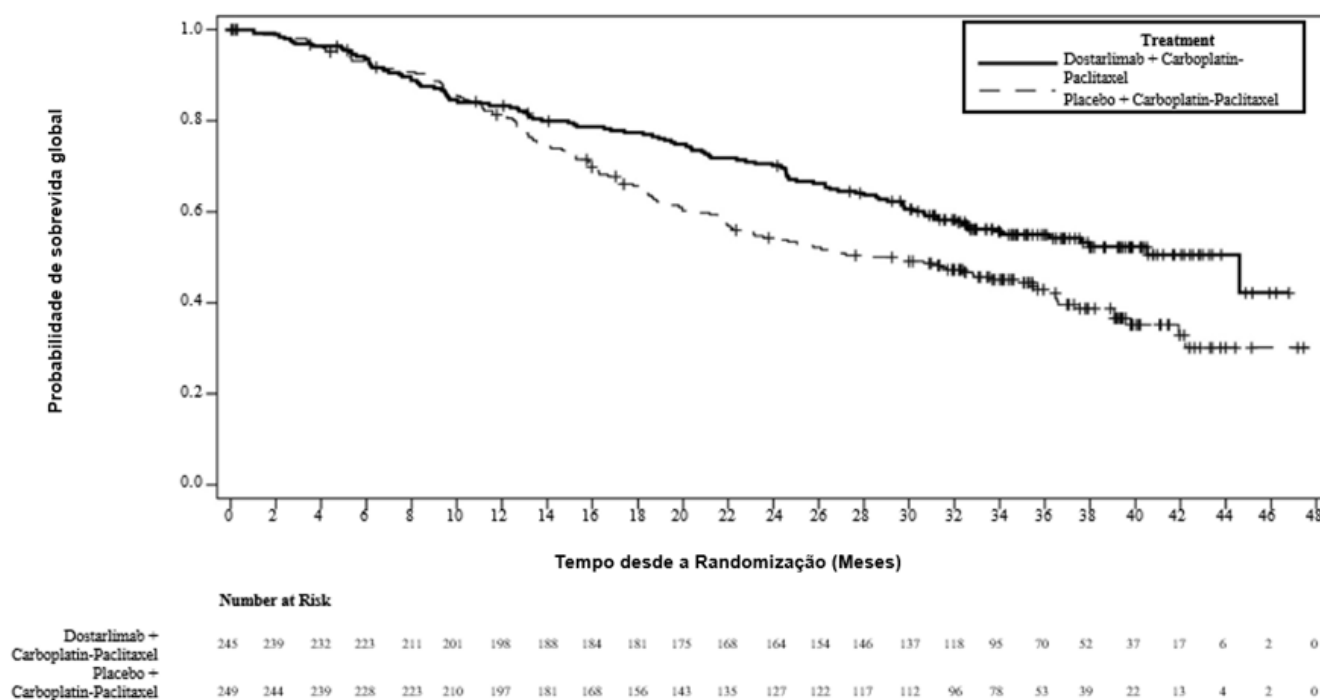


Figura 5. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida global em pacientes com câncer endometrial dMMR/MSI-H (estudo RUBY)

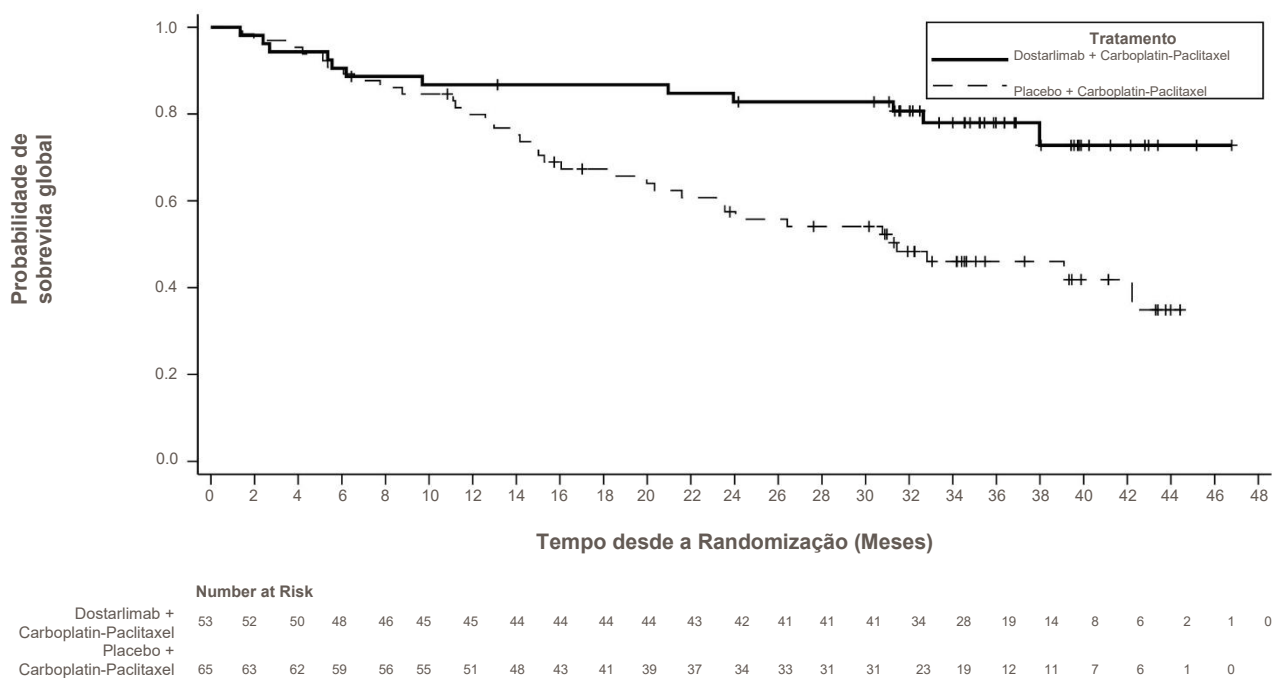
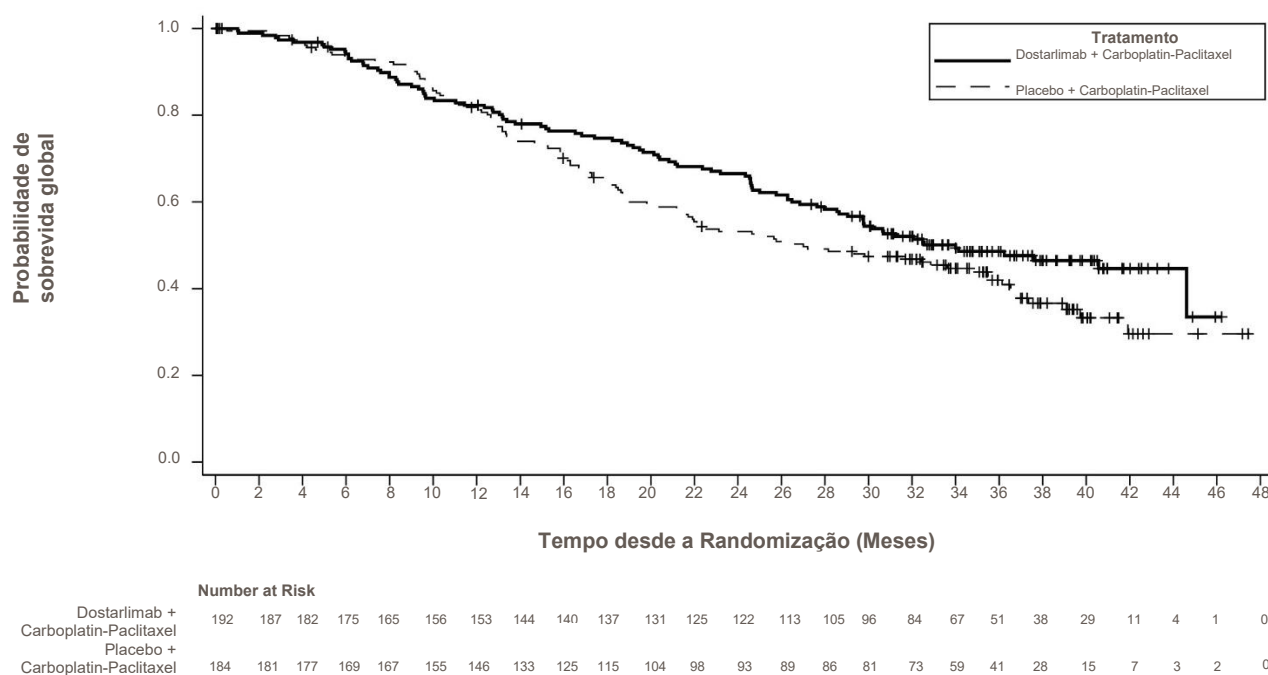


Figura 6. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida global em pacientes com câncer endometrial MMRp/MSS (estudo RUBY)

Jemperli (dostarlimabe)

Bula do Profissional de Saúde



Os resultados relatados pelos pacientes (PROs) foram avaliados usando o Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para a Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) QLQ-C30 e EORTC QLQ-EN24. Ao longo dos primeiros 6 ciclos de tratamento do estudo, a qualidade de vida foi mantida tanto na população geral como na população MMRp/MSS, sem nenhuma diferença entre os braços de tratamento. Os pacientes na população dMMR/MSI-H que receberam dostarlimabe mais carboplatina-paclitaxel demonstraram melhorias na qualidade de vida global, capacidade funcional, capacidade social, náusea, dor e insônia (avaliada por uma diferença de ≥ 10 pontos entre os braços em relação à avaliação inicial) em comparação com os que receberam placebo mais carboplatina-paclitaxel em relação aos dados basais após os primeiros 6 ciclos de dosagem.

Estudo GARNET: pacientes com câncer endometrial dMMR/MSI-H recorrente ou avançado que progrediram durante ou após o tratamento com um regime à base de platina

A eficácia e a segurança de dostarlimabe em monoterapia foram investigadas no estudo GARNET, um estudo de fase 1 de escalonamento de dose, multicêntrico, aberto, realizado em pacientes com câncer endometrial recorrente ou avançado que progrediram durante ou após tratamento à base de platina.

O estudo GARNET incluiu coortes de expansão em indivíduos com tumores sólidos recorrentes ou avançados que têm opções de tratamento disponíveis limitadas. A Coorte A1 recrutou pacientes com câncer endometrial dMMR ou MSI-H, que progrediu durante ou após tratamento à base de platina.

Os pacientes receberam 500 mg de Jemperli a cada 3 semanas por 4 ciclos, seguidos por 1000 mg a cada 6 semanas. O tratamento continuou até a toxicidade inaceitável ou até que a progressão da doença - sintomática, rapidamente progressiva - exigisse intervenção urgente ou que ocorresse um declínio no performance status (PS) do paciente. Jemperli foi administrado por no máximo 220 semanas (51 meses) de tratamento e 24% dos indivíduos que receberam qualquer quantidade de dostarlimabe receberam tratamento > 102 semanas (2 anos). Os desfechos primários de eficácia foram ORR e DOR, avaliadas por BICR, conforme o RECIST v1.1. Os desfechos secundários incluíram taxa de controle da doença (DCR) e PFS, ambos avaliados pela revisão BICR de acordo com RECIST v1.1; e OS.

Todos os pacientes incluídos no conjunto de análises de eficácia primária e secundária tiveram um período mínimo de acompanhamento de 24 semanas a partir da primeira dose, independentemente de terem realizado um exame pós-tratamento.

Um total de 143 pacientes com câncer de endométrio dMMR/MSI-H foram avaliados quanto à eficácia no estudo GARNET. Entre esses 143 pacientes, as características basais foram: média de idade de 65 anos (52% com 65 anos ou mais); 77% branco, 3% asiático, 3% preto; e performance status (PS) do ECOG (Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental) 0 (39%) ou PS 1 (61%). O número mediano de linhas prévias de tratamento foi: 63% das pacientes tiveram uma linha anterior, 37% tiveram duas ou mais

Jemperli (dostarlimabe)

Bula do Profissional de Saúde

linhas anteriores. Quarenta e nove pacientes (34%) receberam tratamento apenas no cenário neoadjuvante ou adjuvante antes de participar do estudo.

A identificação do status de dMMR/MSI-H no tumor foi determinada prospectivamente com base em testes locais. Os ensaios de diagnóstico (IHQ [imuno-histoquímica], PCR [reação em cadeia da polimerase] ou NGS [sequenciamento de nova geração]) disponíveis foram usados para a detecção da expressão de dMMR / MSI-H em material tumoral. A maioria usou IHQ, por ser o ensaio mais comum disponível.

Os resultados de eficácia são mostrados na Tabela 2 e Figura 7.

Tabela 2: Resultados de eficácia no estudo GARNET para pacientes com câncer de endométrio dMMR/MSI-H

Desfecho	dostarlimabe (N=143)^a
Desfechos primários	
Taxa de resposta objetiva (ORR)	
ORR n (%) (95% CI)	65 (45,5) (37,1, 54,0)
Taxa de resposta completa, n (%)	23 (16,1)
Taxa de resposta parcial, n (%)	42 (29,4)
Duração da resposta (DOR)^b	
Mediana em meses	Não alcançado
Pacientes com duração ≥ 12 meses, n (%)	52 (80,0)
Pacientes com duração ≥ 24 meses, n (%)	29 (44,6)
Desfechos secundários	
Sobrevida livre de progressão (PFS)	
Mediana em meses (95% CI) ^c	6,0 (4,1; 18,0)
Número (%) de pacientes com o evento	83 (58,0)
Probabilidade de 6-meses de PFS, (95% CI) ^c	49,5% (41,0; 57,5)
Probabilidade de 9-meses de PFS, (95% CI) ^c	48,0% (39,4; 56,0)
Probabilidade de 12-meses de PFS, (95% CI) ^c	46,4% (37,8; 54,5)
Sobrevida Global (OS)	
Mediana em meses	Não alcançado
Número (%) de pacientes com o evento	55 (38,5)
Taxa de controle de doença (DCR)^d	
DCR n (%) (95% CI)	86 (60,1) (51,6, 68,2)

CI: intervalo de confiança

^a Dados de eficácia com acompanhamento médio de 27,6 meses (data limite 01 de novembro de 2021)

^b Para pacientes com resposta parcial ou completa.

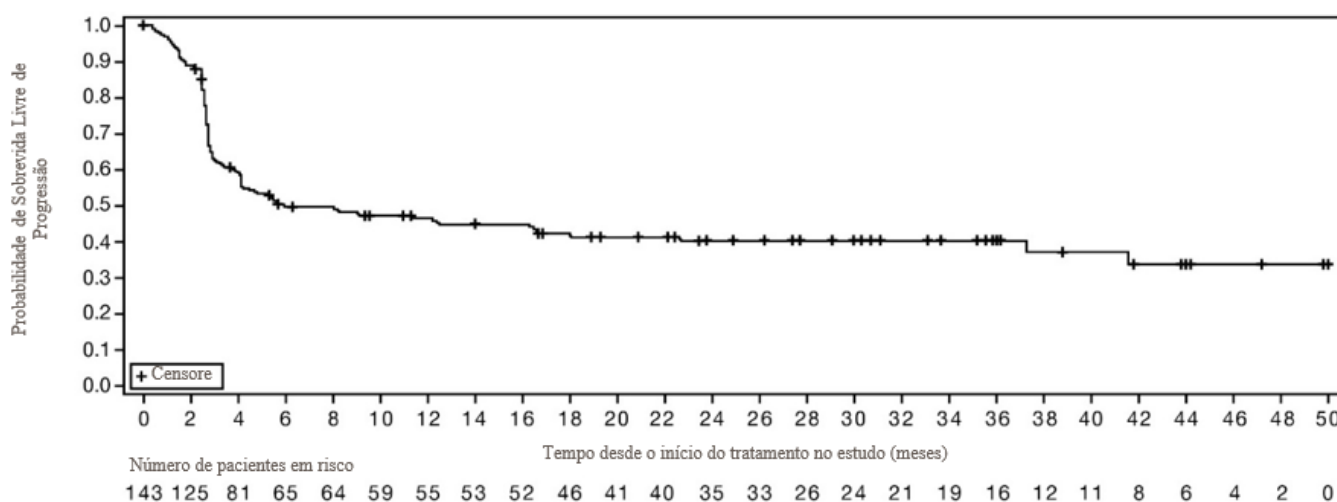
^c Pelo método de Kaplan-Meier.

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

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão por RECIST v1.1, BICR, em pacientes com CE dMMR/MSI-H (N=143)

Jemperli (dostarlimabe)

Bula do Profissional de Saúde



Pacientes idosos

Dos 515 pacientes tratados com dostarlimabe em monoterapia (população GARNET A11 no momento do corte de dados 01 de Março de 2020), 51% tinham menos de 65 anos, 38% tinham 65-75 anos e 12% tinham 75 anos ou mais. Não se observou aumento nos riscos de segurança em sujeitos mais velhos em comparação com indivíduos mais jovens.

Nos 72 pacientes com CE dMMR/MSI-H (população IA1 no momento do corte de dados 01 de março de 2020) na análise de eficácia, a ORR por BICR (IC 95%) foi de 43,2% (27,1%, 60,5%) em pacientes com menos de 65 anos e 48,6% (31,4%, 66,0%) em pacientes com 65 anos ou mais.

Nos 105 pacientes com CE dMMR/MSI-H (população IA2 no momento do corte de dados em 01 de março de 2020) na análise de eficácia, a ORR por BICR (95% CI) foi de 45,3% (31,6%, 59,6%) em pacientes com menos de 65 anos e 44,2% (30,5%, 58,7%) em pacientes com 65 anos ou mais.

População pediátrica

A segurança e eficácia de dostarlimabe em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: agente antineoplásico, anticorpo monoclonal e conjugado anticorpo medicamento.

Código ATC: L01FF07

Mecanismo de ação

Dostarlimabe é um anticorpo monoclonal humanizado (mAb) imunoglobulina G4 (IgG4) contra proteína de morte celular programada 1 (PD-1), derivado de uma linhagem celular estável do ovário de *hamster* chinês (CHO).

A interação dos ligantes de PD-1, PD-L1 e PD-L2, ao receptor PD-1 encontrado nas células T inibe a proliferação de células T e a produção de citocinas. A regulação positiva dos ligantes PD-1 ocorre em alguns tumores e a sinalização por essa via pode contribuir para a inibição da vigilância imune ativa de tumores por células T. O dostarlimabe é um anticorpo monoclonal humanizado (mAb) do isótipo imunoglobulina G4 (IgG4) que se liga à PD-1, resultando em inibição da ligação com PD-L1 e PD-L2, liberando a inibição da resposta imune mediada por PD-1, incluindo a resposta imune antitumoral. Nos modelos de tumor sintético de camundongos, o bloqueio da atividade da PD-1 resultou em crescimento reduzido do tumor.

Efeitos farmacodinâmicos

Com base nas relações de eficácia e segurança na exposição, não há diferenças clinicamente significativas em eficácia e segurança ao dobrar a exposição ao dostarlimabe. A ocupação total do receptor, medida tanto pela ligação direta ao PD-1 quanto pelo ensaio funcional de produção de IL-2, foi mantida durante todo o intervalo de administração na dose terapêutica recomendada.

Farmacocinética

A farmacocinética (PK) de dostarlimabe foi avaliada como monoterapia e quando administrado em combinação com



Jemperli (dostarlimabe)

Bula do Profissional de Saúde

quimioterapia.

A PK de dostarlimabe em monoterapia ou em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel foi caracterizada usando análise farmacocinética da população de 869 pacientes com tipos variados de tumores sólidos, incluindo 546 pacientes com câncer endometrial. A farmacocinética de dostarlimabe é proporcional à dose à dose no intervalo de 1 a 10 mg/kg. Quando administrado na dose terapêutica recomendada para monoterapia (500 mg administrados por via intravenosa a cada 3 semanas por 4 doses, seguido de 1000 mg a cada 6 semanas), ou na dose terapêutica recomendada para combinação com quimioterapia (500 mg administrados por via intravenosa a cada 3 semanas por 6 doses, seguidas de 1.000 mg a cada 6 semanas), dostarlimabe mostra um acúmulo aproximado de duas vezes (C_{min}), consistente com a meia-vida terminal. A exposição de dostarlimabe como monoterapia e/ou em combinação com quimioterapia foi semelhante.

Absorção

Dostarlimabe é administrado por via intravenosa e, portanto, as estimativas de absorção não são aplicáveis.

Distribuição

O volume de distribuição médio geométrico do dostarlimabe no estado estacionário é de aproximadamente 5,81 L (CV% de 14,9%).

Metabolismo

É esperado que o dostarlimabe, um mAb IgG4 terapêutico, seja catabolizado em pequenos peptídeos, aminoácidos e pequenos carboidratos pelo lisossomo através da endocitose por fase líquida ou mediada por receptor. Os produtos de degradação são eliminados por excreção renal ou devolvidos ao pool de nutrientes sem efeitos biológicos.

Eliminação

A depuração média geométrica é de 0,00681 L/h (CV% de 30,2%) no estado estacionário. A média geométrica da meia-vida terminal ($t_{1/2}$) no estado estacionário é de 23,2 dias (CV% de 20,8%).

Estima-se que a depuração do dostarlimabe seja 7,8% menor quando administrado em combinação com quimioterapia. Não houve impacto significativo na exposição ao dostarlimabe.

Linearidade/não linearidade

A exposição (concentração máxima [C_{max}] e a área sob a curva de concentração-tempo [$AUC_{0-\tau}$] e [$AUC_{0-\infty}$]), foi aproximadamente proporcional à dose.

Populações especiais de pacientes

Uma análise populacional da farmacocinética dos dados dos pacientes indica que não há efeitos clinicamente importantes de idade (faixa: 24 a 86 anos), sexo ou raça, etnia ou tipo de tumor na depuração do dostarlimabe. Esse modelo de farmacocinética populacional também indica que alterações na função renal (normal a moderada) e hepática (normal a comprometimento leve) não alteram a disposição do dostarlimabe.

Carcinogênese/mutagênese

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial do dostarlimabe para carcinogenicidade ou genotoxicidade.

Toxicologia Reprodutiva

Não foram realizados estudos de reprodução animal com dostarlimabe. Acredita-se que a via PD-1/PD-L1 esteja envolvida na manutenção da tolerância ao feto durante a gravidez. Foi demonstrado que o bloqueio da sinalização do PD-L1 em modelos murinos de gravidez interrompe a tolerância ao feto e resulta em aumento na perda fetal.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade animal com dostarlimabe. Nos estudos toxicológicos de dose repetida de 1 e 3 meses em macacos, não houve efeitos notáveis nos órgãos reprodutores masculino e feminino; no entanto, muitos animais nesses estudos não estavam sexualmente maduros.

Toxicologia e/ou farmacologia animal

A segurança não clínica do dostarlimabe foi avaliada em estudos de toxicidade de dose repetida de 1 e 3 meses em macacos *Cynomolgus*, administrados com doses intravenosas de 10, 30 ou 100 mg/kg/semana. Nenhuma descoberta de significância toxicológica foi observada em ambos os estudos, exceto que um macaco macho recebendo 10 mg/kg/semana foi sacrificado devido a achados cutâneos crônicos e generalizados não resolvidos no estudo de três meses. O nível de efeito adverso não

Jemperli (dostarlimabe)

Bula do Profissional de Saúde

observado (NOAEL) foi ≥ 100 mg/kg no estudo de 1 mês, correspondendo a múltiplas exposições de 35 e 28 vezes a exposição em humanos em doses de 500 e 1000 mg, respectivamente. O NOAEL não foi determinado no estudo de três meses, pois a relação entre a eutanásia prematura do animal e dostarlimabe não pôde ser descartada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na seção COMPOSIÇÃO.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações adversas relacionadas ao sistema imune

Reações adversas relacionadas ao sistema imune, incluindo casos que podem ser graves ou fatais, podem ocorrer em pacientes tratados com anticorpos que bloqueiam a via da proteína-1 de morte celular programada/ligante-1 de morte programada (PD-1/PD L1), incluindo **Jemperli**. Enquanto reações adversas relacionadas ao sistema imunológico geralmente ocorrem durante o tratamento com anticorpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, os sintomas também podem se manifestar após a descontinuação do tratamento. Reações adversas relacionadas ao sistema imune podem ocorrer em qualquer órgão ou tecido e podem afetar mais de um sistema do corpo simultaneamente. As reações adversas importantes listadas nesta seção não incluem todas as possíveis reações graves e fatais relacionadas ao sistema imunológico.

A identificação e o gerenciamento precoce das reações adversas relacionadas ao sistema imunológico são essenciais para garantir o uso seguro dos anticorpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Monitorar sintomas e sinais de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico. Avaliar a bioquímica clínica e hematológica, incluindo testes hepáticos, renais e testes da função tireoidiana, no período basal e periodicamente durante o tratamento. Para suspeitas de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico, deve-se garantir uma avaliação adequada, incluindo consultas especializadas.

Com base na gravidade da reação adversa, **Jemperli** deve ser suspenso ou descontinuado permanentemente e administrar corticosteroides (1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente) ou outra terapia apropriada (veja abaixo o item Alterações de dose na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Após a melhora para Grau 0 ou 1, a redução gradual de corticosteroides deve ser iniciada e continuada por 1 mês ou mais. Com base em dados limitados de estudos clínicos em pacientes cujas reações adversas não puderam ser controladas com o uso de corticosteroides, a administração de outros imunossuppressores sistêmicos pode ser considerada. Instituir terapia de reposição hormonal para endocrinopatias, conforme necessário.

Jemperli deve ser permanentemente descontinuado para qualquer reação adversa relacionada ao sistema imunológico de Grau 3 que se repita e para qualquer toxicidade de reação adversa relacionada ao sistema imunológico de Grau 4, exceto para endocrinopatias controladas com reposição hormonal e a menos que especificado de outra forma na Tabela 4.

Pneumonite relacionada ao sistema imune:

Pneumonite foi relatada em pacientes recebendo **Jemperli** (consulte o item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de pneumonite. A suspeita de pneumonite deve ser confirmada com imagens radiográficas e outras causas excluídas. Os pacientes devem ser tratados com modificações no tratamento com **Jemperli** e corticosteroides (consulte o item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Colite relacionada ao sistema imune:

Jemperli pode causar colite relacionada ao sistema imunológico (consulte o item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de colite e gerencie com modificações no tratamento com **Jemperli**, agentes antidiarreicos e corticosteroides (consulte o item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Hepatite relacionada ao sistema imune:

O **Jemperli** pode causar hepatite relacionada ao sistema imunológico. Monitore os pacientes periodicamente quanto a alterações na função hepática, conforme indicado, com base na avaliação clínica e gerencie com modificações no tratamento com **Jemperli** e corticosteroides (consulte o item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Endocrinopatias relacionadas ao sistema imune:

Foram relatadas endocrinopatias relacionadas ao sistema imune, incluindo hipotireoidismo, hipertireoidismo, tireoidite, hipofisite, diabetes mellitus tipo 1, cetoacidose diabética e insuficiência adrenal, em pacientes que receberam **Jemperli** (consulte o item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Hipofisite:

Jemperli pode causar hipofisite imunomediada. A hipofisite pode apresentar sintomas agudos associados ao efeito de massa, como dor de cabeça, fotofobia ou cortes no campo visual. A hipofisite pode causar hipopituitarismo. Iniciar a reposição hormonal conforme indicação clínica. Suspender ou descontinuar permanentemente **Jemperli** dependendo da gravidade (consulte o item

Jemperli (dostarlimabe)

Bula do Profissional de Saúde

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, Tabela 5). **Jemperli** em combinação com carboplatina e paclitaxel: Ocorreu hipofisite (Grau 3) em 0,4% (1/241) dos pacientes que receberam **Jemperli** em combinação com carboplatina e paclitaxel. Corticosteroides sistêmicos foram necessários e o evento foi resolvido. **Jemperli** foi suspenso e o paciente reiniciou o tratamento. **Jemperli** como agente único: Hipofisite (Grau 2) ocorreu em 0,2% (1/605) dos pacientes que receberam **Jemperli** como agente único. Foram necessários corticosteroides sistêmicos e o evento não foi resolvido. **Jemperli** foi suspenso e o paciente reiniciou o tratamento.

Distúrbios da tireoide:

Jemperli pode causar distúrbios da tireoide imunomediados. A tireoidite pode se apresentar com ou sem endocrinopatia. O hipotireoidismo pode seguir o hipertireoidismo. Iniciar reposição hormonal da tireoide ou tratamento médico do hipertireoidismo conforme indicação clínica. Suspender ou descontinuar permanentemente **Jemperli** dependendo da gravidade (consulte o item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, Tabela 5).

Tireoidite: A tireoidite ocorreu em 0,5% (3/605) dos pacientes que receberam **Jemperli**; todos eram de Grau 2. Corticosteroides sistêmicos foram necessários em 1 de 3 pacientes e terapia antitireoidiana foi necessária para 2 de 3 pacientes com tireoidite. **Jemperli** foi suspenso para 1 paciente e o paciente reiniciou o tratamento. Nenhum dos eventos de tireoidite foi resolvido; não houve descontinuações de **Jemperli** devido a tireoidite.

Hipotireoidismo: **Jemperli** em combinação com carboplatina e paclitaxel: Ocorreu hipotireoidismo em 12% (28/241) dos pacientes que receberam **Jemperli** em combinação com carboplatina e paclitaxel, todos de Grau 2. O hipotireoidismo levou descontinuação de **Jemperli** em 1 paciente e foi resolvido em 18% (5/28) dos pacientes. **Jemperli** foi suspenso em 5 pacientes e todos reiniciaram o tratamento com **Jemperli**. A reposição hormonal tireoidiana foi necessária em 26 dos 28 pacientes com hipotireoidismo. **Jemperli** como agente único: O hipotireoidismo ocorreu em 8% (46/605) dos pacientes que receberam **Jemperli** como agente único, todos de Grau 2. O hipotireoidismo não levou descontinuação de **Jemperli** e foi resolvido em 37% (17/46) de pacientes. **Jemperli** foi suspenso em 2 pacientes e ambos reiniciaram o tratamento. A terapia de reposição hormonal da tireoide foi necessária para 45 dos 46 pacientes com hipotireoidismo.

Hipertireoidismo: **Jemperli** em combinação com carboplatina e paclitaxel: Ocorreu hipertireoidismo em 3,3% (8/241) dos pacientes que receberam **Jemperli** em combinação com carboplatina e paclitaxel, incluindo Grau 2 (2,9%) e Grau 3 (0,4%). O hipertireoidismo não levou descontinuação de **Jemperli** e foi resolvido em 63% (5/8) dos pacientes. **Jemperli** foi suspenso para 1 paciente e o paciente reiniciou o tratamento. A terapia antitireoidiana foi necessária para 2 dos 8 pacientes, enquanto corticosteroides sistêmicos foram necessários para 1 dos 8 pacientes com hipertireoidismo. **Jemperli** como agente único: O hipertireoidismo ocorreu em 2,3% (14/605) dos pacientes que receberam **Jemperli** como agente único, incluindo Grau 2 (2,1%) e Grau 3 (0,2%). O hipertireoidismo não levou descontinuação de **Jemperli** e foi resolvido em 71% (10/14) dos 14 pacientes. **Jemperli** foi suspenso em 2 pacientes e ambos reiniciaram o tratamento. A terapia antitireoidiana foi necessária para 10 dos 14 pacientes com hipertireoidismo.

Diabetes Mellitus tipo 1, que pode se manifestar com cetoacidose diabética:

Jemperli pode causar diabetes mellitus tipo 1, que pode se manifestar com cetoacidose diabética. Monitore os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Inicie o tratamento com insulina conforme indicação clínica. Reter ou descontinuar permanentemente **Jemperli** dependendo da gravidade (consulte o item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, Tabela 5). **Jemperli** em combinação com carboplatina e paclitaxel: diabetes mellitus tipo 1 (Grau 3) ocorreu em 0,4% (1/241) dos pacientes que receberam **Jemperli** em combinação com carboplatina e paclitaxel. O diabetes mellitus tipo 1 levou à suspensão de **Jemperli**; o paciente reiniciou o tratamento e necessitou de terapia com insulina de longo prazo. **Jemperli** com agente único: O diabetes mellitus tipo 1 ocorreu em 0,2% (1/605) dos pacientes que receberam **Jemperli** com agente único, que foi de Grau 3. O diabetes mellitus tipo 1 não resultou na descontinuação do tratamento e não foi resolvido.

Insuficiência adrenal:

Ocorreu insuficiência adrenal relacionada à imunidade em pacientes que receberam **Jemperli**. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas clínicos de insuficiência adrenal. Para insuficiência adrenal sintomática, os pacientes devem ser tratados conforme recomendado no item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Nefrite relacionada ao sistema imune

Jemperli pode causar nefrite relacionada ao sistema imunológico (consulte o item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Monitore os pacientes quanto a alterações na função renal e gerencie com modificações no tratamento com **Jemperli** e corticosteroides (consulte o item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Erupções cutâneas relacionadas ao sistema imune

Foram relatadas erupções cutâneas relacionadas ao sistema imune em pacientes que utilizaram **Jemperli**, incluindo penfigoide

Jemperli (dostarlimabe)

Bula do Profissional de Saúde

(consulte o item 9. REAÇÕES ADVERSAS). A síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), que pode representar risco de vida ou ser fatal, foi relatada em pacientes tratados com dostarlimabe (ver item 9. Reações Adversas) e necrólise epidérmica tóxica foi relatada em pacientes tratados com inibidores de PD-1.

Os pacientes devem ser orientados quanto aos sinais e sintomas de reações adversas cutâneas graves e devem procurar orientação médica imediatamente ao observar quaisquer sinais ou sintomas sugestivos dessas reações.

Condições dermatológicas esfoliativas devem ser tratadas conforme recomendado (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Deve-se ter cautela ao considerar o uso de **Jemperli** em um paciente que já teve uma reação adversa cutânea grave ou com risco de morte em tratamento anterior com outros agentes imunostimulantes anticâncer.

Artralgia relacionada ao sistema imune:

Foi relatada artralgia relacionada ao sistema imune em pacientes que receberam **Jemperli**. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de artralgia. A suspeita de artralgia relacionada ao sistema imune deve ser confirmada e outras causas excluídas. Os pacientes deveriam ser tratados com modificações no tratamento com **Jemperli** e corticosteroides.

Outras reações adversas relacionadas ao sistema imune

Dado o mecanismo de ação de **Jemperli**, podem ocorrer outras reações adversas relacionadas ao sistema imunológico potenciais, incluindo acontecimentos potencialmente graves [por ex. miosite, miocardite, encefalite, neuropatia desmielinizante (incluindo síndrome de Guillain Barré), sarcoidose]. As reações adversas relacionadas ao sistema imunológico clinicamente significativas relatadas em menos de 1% dos pacientes tratados com **Jemperli** como monoterapia em ensaios clínicos incluem encefalite, anemia hemolítica autoimune, pancreatite, iridociclite, uveíte e cetoacidose diabética. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico e administrados conforme recomendado no item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

A síndrome de sobreposição de miocardite, miosite e miastenia gravis, incluindo casos com risco de vida ou fatais, foi relatada com frequência incomum (<0,01%) em pacientes que receberam dostarlimabe. A síndrome de sobreposição pode ser mais grave do que cada uma dessas condições quando ocorre isoladamente. Pacientes que apresentarem sinais ou sintomas de miocardite, miosite ou miastenia gravis devem ser avaliados imediatamente e manejados conforme recomendado na Posologia.

Rejeição de transplante de órgão sólido foi relatada no cenário pós-comercialização em pacientes tratados com inibidores de PD-1. O tratamento com **Jemperli** pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. O benefício do tratamento com **Jemperli** versus o risco de possível rejeição de órgãos deve ser considerado nesses pacientes.

Complicações fatais e outras complicações graves podem ocorrer em pacientes que recebem transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) antes ou depois de serem tratados com um anticorpo bloqueador de PD-1/PD-L1. As complicações relacionadas ao transplante incluem doença hiperaguda do enxerto contra o hospedeiro (DECH), DECH aguda, DECH crônica, doença veno-oclusiva hepática após condicionamento de intensidade reduzida e síndrome febril que requer esteroide (sem uma causa infecciosa identificada). Essas complicações podem ocorrer apesar da terapia intermediária entre o bloqueio PD-1 / PD-L1 e o TCTH alogênico.

Os pacientes devem ser acompanhados de perto em busca de evidências de complicações relacionadas ao transplante e a intervenção deve ocorrer imediatamente. Considerar o risco-benefício do tratamento com um anticorpo bloqueador de PD-1 / PD-L1 antes ou após um TCTH alogênico.

Pacientes excluídos dos estudos clínicos

Pacientes com o seguinte status foram excluídos do estudo GARNET: ECOG basal ≥ 2 ; metástases não controladas do sistema nervoso central ou meningite carcinomatosa; outras malignidades nos últimos 2 anos; imunodeficiência ou recebendo terapia imunossupressora em 7 dias; infecção ativa por HIV, hepatite B ou hepatite C; doença autoimune ativa que requer tratamento sistêmico nos últimos 2 anos excluindo terapia de reposição; história de doença pulmonar intersticial ou recebendo vacina com agente vivo dentro de 14 dias.

Reações relacionadas à infusão

Jemperli pode causar reações relacionadas à infusão, que podem ser graves (consulte o item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Para reações graves à infusão (Grau 3) ou com risco de vida (Grau 4), interrompa a infusão e descontinue permanentemente o uso de **Jemperli** (consulte o item 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Gravidez e lactação

Fertilidade



Jemperli (dostarlimabe)

Bula do Profissional de Saúde

Não foram realizados estudos de fertilidade com **Jemperli**.

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre o uso de **Jemperli** em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos de reprodução em animais com **Jemperli** para avaliar seu efeito na reprodução e no desenvolvimento fetal. Com base em seu mecanismo de ação, **Jemperli** pode causar danos fetais quando administrado em uma mulher grávida. Modelos animais ligam a via de sinalização PD-1/PD-L1 à manutenção da gravidez através da indução da tolerância imunológica materna ao tecido fetal. Imunoglobulinas humanas IgG4 são conhecidas por atravessar a barreira placentária; portanto, **Jemperli** tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Aconselhe mulheres sobre o risco potencial para o feto.

Jemperli não é recomendado durante a gravidez. Aconselhe as mulheres em idade fértil a utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com **Jemperli** e durante 4 meses após a última dose.

Categoria D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

Não há informações sobre a presença de **Jemperli** no leite humano, ou seus efeitos na criança amamentada ou na produção do leite. Devido ao potencial de reações adversas graves em crianças amamentadas, aconselhe mulheres a não amamentarem durante o tratamento e por 4 meses após a última dose de **Jemperli**.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Jemperli não tem influência ou tem influência insignificante na capacidade de dirigir e usar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com **Jemperli**. Os anticorpos monoclonais (mAbs), como o **Jemperli**, não são substratos para o citocromo P450 ou transportadores de medicamentos. **Jemperli** não é uma citocina e é improvável que seja um modulador de citocinas. Além disso, não é esperada interação farmacocinética (PK) medicamentosa do **Jemperli** com medicamentos de moléculas pequenas. Não há evidência de interação medicamentosa mediada pela depuração inespecífica da degradação de lisossomos para anticorpos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Os frascos devem ser armazenados sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Não congelar.

Mantenha na embalagem original até o momento do preparo para proteger da luz. Para condições de armazenamento após o preparo da solução para infusão, consulte o item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Por não conter conservantes, o produto não deve ser utilizado após o tempo de armazenamento recomendado.

O prazo de validade do medicamento é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, manter em temperatura ambiente (até 25°C) por não mais que 6 horas desde o momento da preparação até o final da infusão OU manter sob refrigeração (entre 2 e 8°C) por não mais que 24 horas desde o momento da preparação até o final da infusão.

Aspectos físicos/características organolépticas

Jemperli é uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelada, livre de partículas visíveis.

Descarte o frasco-ampola se partículas visíveis forem observadas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A classificação do tumor dMMR/MSI-H deve ser determinada usando um teste com método validado como, por exemplo, imuno-histoquímica, reação em cadeia da polimerase (PCR) e sequenciamento genético de nova geração (NGS).



Jemperli (dostarlimabe)

Bula do Profissional de Saúde

Instruções de uso e manuseio

Medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração. Descarte o frasco se partículas visíveis forem observadas.

Pelo menos uma agulha é necessária para a retirada e transferência da solução para a bolsa de infusão. O número total de agulhas necessárias dependerá do número de frascos utilizados. Não há requisitos especiais para administração, considere a prática clínica local. **Jemperli** é compatível com uma bolsa intravenosa (IV) feita de cloreto de polivinila (PVC) com ou sem di(2-etilhexil) ftalato (DEHP), etileno vinil acetato, polietileno (PE), polipropileno (PP) ou mistura de poliolefinas (PP+PE), e uma seringa de PP.

Como diluir a solução para infusão

Para a dose de 500 mg, retire 10 ml do frasco de **Jemperli** e transfira para uma bolsa intravenosa (IV) contendo solução para injeção de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), ou solução para injeção de glicose a 50 mg/ml (5%). A concentração final da solução diluída deve estar entre 2 mg/ml a 10 mg/ml. O volume total da solução para infusão não deve exceder 250 mL. Isso pode exigir a retirada de um volume de diluente da bolsa IV antes de adicionar um volume de **Jemperli** na bolsa IV.

- Por exemplo, se preparar uma dose de 500 mg em uma bolsa IV de 250 ml de diluente, para atingir uma concentração de 2 mg/ml, seria necessário retirar 10 ml de diluente da bolsa IV de 250 ml. Em seguida, 10 ml de **Jemperli** seriam retirados do frasco e transferidos para a bolsa IV.

Para a dose de 1000 mg, retire 10 ml de cada um dos dois frascos de **Jemperli** (retire 20 ml no total) e transfira para uma bolsa intravenosa contendo solução para injeção de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução para injeção de glicose a 50 mg/ml (5%). A concentração final da solução diluída deve estar entre 4 mg/ml a 10 mg/ml. O volume total da solução para infusão não deve exceder 250 mL. Isso pode exigir a retirada de um volume de diluente da bolsa IV antes de adicionar um volume de **Jemperli** na bolsa IV.

- Por exemplo, se preparar uma dose de 1.000 mg em uma bolsa IV de 250 ml de diluente, para atingir uma concentração de 4 mg/ml, seria necessário retirar 20 ml de diluente da bolsa IV de 250 ml. Em seguida, 10 ml de **Jemperli** seriam retirados de cada um dos dois frascos, totalizando 20 ml, e transferidos para a bolsa IV.

Misture a solução diluída por inversão suave. Não agite a bolsa de infusão final. Descarte qualquer parte não utilizada deixada no frasco.

A dose preparada pode ser armazenada:

- em temperatura ambiente até 25°C, por no máximo 6 horas, desde o momento da diluição até o final da infusão.
- sob refrigeração, de 2°C a 8°C, por não mais de 24 horas, desde o momento da diluição até o final da infusão. Se refrigerado, deixe a solução diluída atingir a temperatura ambiente antes da administração.

Como administrar a solução diluída

Jemperli deve ser administrado somente por infusão intravenosa, por um profissional de saúde, usando uma bomba de infusão intravenosa por 30 minutos. A tubulação deve ser feita de PVC, silicone curado com platina ou PP; acessórios de PVC ou policarbonato e agulhas de aço inoxidável. Um filtro de polietersulfona (PES) em linha de 0,2 ou 0,22 micron deve ser usado durante a administração de **Jemperli**.

Jemperli não deve ser administrado como injeção intravenosa ou injeção em *bolus*. Não coadministre outros medicamentos através da mesma linha de infusão.

Qualquer medicamento não utilizado ou residual deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

POSOLOGIA

Jemperli em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel

Quando **Jemperli** é administrado em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel, consulte as bulas para os produtos combinados (consulte também Estudos Clínicos).

A dose recomendada de **Jemperli** como terapia combinada é de 500 mg administrado como uma infusão intravenosa durante 30 minutos a cada 3 semanas por 6 ciclos, seguido de 1.000 mg a cada 6 semanas em todos os ciclos subsequentes.

O esquema posológico em combinação com a quimioterapia está apresentado na Tabela 3.

Tabela 3. Regime de administração para Jemperli em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel

	500 mg uma vez a cada 3 semanas em combinação com quimioterapia ^a (1 ciclo = 3 semanas)						1000 mg a cada 6 semanas até a 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 administrando a cada 6 semanas
Semana	1	4	7	10	13	16	19	25	31	

3 semanas entre o Ciclo 6 e o Ciclo 7

^a Administre **Jemperli** antes da quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel no mesmo dia.

A administração de **Jemperli** deve continuar de acordo com a dose e esquema recomendados até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Jemperli em monoterapia

A dose recomendada de **Jemperli** como monoterapia é de 500 mg administrados como infusão intravenosa durante 30 minutos a cada 3 semanas em 4 ciclos, seguidos por 1000 mg a cada 6 semanas em todos os ciclos subsequentes.

O regime de administração é apresentado na Tabela 4.

Tabela 4. Regime de administração com Jemperli como monoterapia

	500 mg uma vez a cada 3 semanas (1 ciclo = 3 semanas)				1000 mg a cada 6 semanas até a 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 administrando a cada 6 semanas
Semana	1	4	7	10	13	19	25	

3 semanas entre o Ciclo 4 e o Ciclo 5

A administração de **Jemperli** deve continuar de acordo com a dose e com o cronograma recomendado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Alterações de dose

A redução da dose não é recomendada. O atraso ou descontinuação da dose pode ser necessário com base na segurança e tolerabilidade individuais. As modificações recomendadas para gerenciar reações adversas estão fornecidas na Tabela 5.

Diretrizes detalhadas para o gerenciamento de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico e reações relacionadas à infusão são descritas no item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

Tabela 5. Alterações de dose recomendadas para Jemperli

Reação adversa relacionada ao sistema imune	Grau de gravidade ^a	Alteração da dose
Colite	Grau 2 ou 3	Suspender a dose. Reiniciar administração quando a toxicidade atingir Grau 0 ou 1.
	Grau 4	Descontinuar permanentemente.

Tabela 5. Alterações de dose recomendadas para Jemperli		
Reação adversa relacionada ao sistema imune	Grau de gravidade ^a	Alteração da dose
Hepatite	Grau 2 (AST ou ALT > 3 e até 5x LNS, ou bilirrubina total > 1,5 e até 3x LNS)	Suspender a dose. Reiniciar administração quando a toxicidade atingir Grau 0 ou 1.
	Grau ≥ 3 (AST ou ALT ≥ 5x LNS ou bilirrubina total ≥ 3x LNS)	Descontinuar permanentemente (veja a exceção abaixo). ^b
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 (DMT1)	Grau 3 ou 4 (hiperglicemia)	Suspender a dose. Reiniciar administração em pacientes adequadamente tratados, clinicamente e metabolicamente estáveis.
Hipofisite ou insuficiência adrenal	Grau 2, 3 ou 4	Suspender a dose. Reiniciar administração quando a toxicidade atingir Grau 0 ou 1. Descontinuar permanentemente por recorrência ou piora durante terapia hormonal adequada.
Hipotireoidismo ou hipertireoidismo	Grau 3 ou 4	Suspender a dose. Reiniciar administração quando a toxicidade atingir Grau 0 ou 1.
Pneumonite	Grau 2	Suspender a dose. Reiniciar administração quando a toxicidade atingir Grau 0 ou 1. Se Grau 2 se repetir, descontinuar permanentemente.
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente.
Nefrite	Grau 2	Suspender a dose. Reiniciar administração quando a toxicidade atingir Grau 0 ou 1.
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente.
Condições dermatológicas esfoliativas (ex.: SJS, TEN, DRESS)	Suspeito	Suspender a dose para qualquer grau. Retomar o tratamento se não for confirmado e quando a toxicidade for resolvida para grau 0 ou 1.
	Confirmado	Descontinuar permanentemente.
Miocardite	Grau 2, 3 ou 4	Descontinuar permanentemente.
Toxicidade neurológica grave (síndrome miastênica/miastenia gravis, síndrome de sobreposição miocardite-miosite-miastenia gravis, síndrome de Guillain-Barré, encefalite, mielite transversa)	Grau 2, 3 ou 4	Descontinuar permanentemente.
Outras reações adversas relacionadas ao sistema imunológico que envolvem um órgão importante	Grau 3	Suspender a dose. Reiniciar administração quando a toxicidade atingir Grau 0 ou 1.
	Grau 4	Descontinuar permanentemente.

Tabela 5. Alterações de dose recomendadas para Jemperli		
Reação adversa relacionada ao sistema imune	Grau de gravidade ^a	Alteração da dose
Recorrência de reações relacionadas ao sistema imune após resolução para ≤ Grau 1 (exceto para pneumonite, ver acima)	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente.
Outras Reações adversas	Grau de gravidade ^a	Alteração da dose
Reação relacionada à infusão	Grau 2	Suspender a dose. Se resolvido dentro de 1 hora após a parada, pode ser reiniciada a 50% da taxa de infusão original ou reiniciada quando os sintomas desaparecerem com a pré-medicação. Se o grau 2 se repetir com pré-medicação adequada, interrompa permanentemente.
	Grau 3 ou 4	Interrompa permanentemente.

AST = aspartato aminotransferase, ALT = alanina aminotransferase, LNS = limite normal superior, SJS: síndrome de Stevens-Johnson, TEN: necrólise epidérmica tóxica, DRESS: síndrome Reação a Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos ou também conhecida como Síndrome da Hipersensibilidade Induzida por Droga

^aToxicidade classificada de acordo com os Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer (CTCAE) versão 5.0.

^bPara pacientes com metástase hepática que iniciam o tratamento com AST ou ALT de Grau 2, se a AST ou ALT aumentar em ≥50% em relação ao valor basal e durar pelo menos 1 semana, o tratamento deverá ser interrompido.

Crianças

A segurança e eficácia de **Jemperli** em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Idosos

Nenhum ajuste de dose é recomendado em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos.

Os dados clínicos com **Jemperli** são limitados em pacientes com 75 anos ou mais.

Comprometimento renal

Nenhum ajuste de dose é recomendado em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. Os dados são limitados em pacientes com comprometimento renal grave ou doença renal terminal em diálise (consulte o item Farmacocinética na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Comprometimento hepático

Nenhum ajuste de dose é recomendado em pacientes com comprometimento hepático leve. Os dados são limitados em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave (consulte o item Farmacocinética na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos

Jemperli (dostarlimabe)

Bula do Profissional de Saúde

A segurança de **Jemperli** como monoterapia foi avaliada em 605 pacientes com câncer endometrial recorrente ou avançado ou outros tumores sólidos no estudo GARNET. Os pacientes receberam doses de 500 mg de **Jemperli** a cada 3 semanas por 4 ciclos seguidos de 1.000 mg a cada 6 semanas por todos os ciclos subsequentes.

A segurança de **Jemperli** em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel foi avaliada em 241 pacientes com câncer endometrial primário avançado ou recorrente no estudo RUBY. Os pacientes receberam doses de 500 mg de **Jemperli** a cada 3 semanas por 6 ciclos seguidos de 1.000 mg a cada 6 semanas por todos os ciclos subsequentes.

As reações adversas observadas em pacientes que receberam monoterapia com **Jemperli** no estudo GARNET e que receberam **Jemperli** em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel no estudo RUBY estão listados na Tabela 6. Reações adversas adicionais identificadas a partir de outros ensaios clínicos em pacientes com tumores sólidos recebendo **Jemperli** em combinação com vários tipos de terapias antineoplásicas também estão incluídas na Tabela 6.

As reações adversas podem ocorrer durante o tratamento com **Jemperli** em monoterapia ou quando usado em combinação, mesmo que essas reações não tenham sido relatadas em estudos clínicos respectivos.

Quando **Jemperli** é administrado em combinação, consulte as bulas para os respectivos componentes da terapia combinada antes do início do tratamento.

Reações estão apresentadas por classe de sistema orgânico e por frequência. As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $<1/10$); incomum ($\geq 1/1000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1/10000$ a $<1/1000$); muito raro ($<1/10000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 6: Reações adversas em pacientes com tumores sólidos tratados com dostarlimabe

Classe de sistema orgânico	Jemperli em monoterapia	Jemperli em terapia combinada
Distúrbios hematológicos e do sistema linfático	Muito comum: anemia Incomum: anemia hemolítica autoimune	-
Distúrbios endócrinos	Muito comum: Hipotireoidismo ^a , Comum: hipertireoidismo, insuficiência adrenal Incomum: tireoidite ^c , hipofisite ^d	Muito comum: Hipotireoidismo ^b Comum: hipertireoidismo Incomum: tireoidite, insuficiência adrenal
Distúrbios nutricionais e do metabolismo	Incomum: diabetes mellitus tipo 1, cetoacidose diabética	Incomum: diabetes mellitus tipo 1
Distúrbios do sistema nervoso	Incomum: encefalite, miastenia gravis, síndrome de sobreposição de miocardite, miosite e miastenia gravis	Incomum: síndrome miastênica, Síndrome de Guillain-Barré ^e
Distúrbios oculares	Incomum: uveíte ^f	Incomum: uveíte
Distúrbios cardíacos	-	Incomum: miocardite ^g
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Comum: Pneumonite ^h	Comum: Pneumonite
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum: diarreia, náusea, vômito Comum: colite ⁱ , pancreatite ^j , gastrite Incomum: esofagite	Comum: Colite ^k , pancreatite Incomum: Gastrite imunomediada, vasculite gastrointestinal

Jemperli (dostarlimabe)

Bula do Profissional de Saúde

Classe de sistema orgânico	Jemperli em monoterapia	Jemperli em terapia combinada
Distúrbios hepatobiliares	Comum: Hepatite ^l	-
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Muito comum: erupção cutânea ^m ; prurido Incomum: Síndrome de Stevens-Johnson, líquen plano ⁿ	Muito comum: erupção cutânea ⁿ ; pele seca Incomum: Líquen plano ⁿ
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Muito comum: artralgia Comum: mialgia Incomum: artrite imunomediada, polimialgia reumática, miosite	Incomum: artrite imunomediada, miosite
Distúrbios renais e urinários	Incomum: Nefrite ^o	-
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Muito comum: pirexia Comum: calafrios	Muito comum: pirexia Incomum: síndrome da resposta inflamatória sistêmica
Investigações	Muito comum: transaminases elevadas ^p	Muito comum: Alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada
Lesão, envenenamento e complicações procedimentos	Comum: reação relacionada à infusão ^q	-

^aInclui hipotireoidismo e hipotireoidismo autoimune

^bInclui hipotireoidismo e hipotireoidismo imunomediado

^cInclui tireoidite e tireoidite autoimune

^dInclui hipofisite e hipofisite linfocítica

^eInclui síndrome de Guillain-Barré e polineuropatia desmielinizante

^fInclui uveíte e iridociclíte

^gInclui miocardite e miocardite imunomediada

^hInclui pneumonite, doença pulmonar intersticial e doença pulmonar imunomediada

ⁱInclui colite, enterocolite e enterocolite imunomediada

^jInclui pancreatite e pancreatite aguda

^kInclui colite e enterite

^lInclui hepatite, hepatite autoimune e citólise hepática

^mInclui erupção cutânea, erupção cutânea maculo papular, eritema, erupção cutânea macular, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea papular, eritema multiforme, toxicidade cutânea, erupção medicamentosa, erupção cutânea tóxica, erupção cutânea esfoliativa e penfigoide

ⁿInclui erupção cutânea e erupção cutânea maculo-papular

^oInclui nefrite e nefrite túbulo-intersticial

^pInclui alanina aminotransferase (ALT) aumentada, aspartato aminotransferase (AST) aumentada (aumento das transaminases) e hipertransaminasemia

^qInclui reação e hipersensibilidade relacionadas à infusão.

Imunogenicidade

Assim como todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Adicionalmente, a incidência observada da positividade de anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia de ensaio, manipulação de amostras, tempo de coleta de amostras, medicações concomitantes e doenças subjacentes. Por esses



Jemperli (dostarlimabe)

Bula do Profissional de Saúde

motivos, a comparação da incidência de anticorpos contra o dostarlimabe nos estudos descritos abaixo com a incidência de anticorpos em outros estudos ou com outros produtos pode ser enganosa.

No estudo GARNET, anticorpos contra o medicamento (ADA) foram testados em 384 pacientes que receberam **Jemperli** em monoterapia e a incidência de ADAs emergentes do tratamento com dostarlimabe foi de 2,1%. Anticorpos neutralizantes foram detectados em 1,0% dos pacientes.

A coadministração com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel não afetou a imunogenicidade de **Jemperli**. No estudo RUBY, dos 225 pacientes que foram tratados com dostarlimabe em combinação com quimioterapia e avaliáveis quanto à presença de ADAs, não houve incidência de ADA emergente do tratamento com **Jemperli** ou anticorpos neutralizantes emergentes do tratamento.

Nos pacientes que desenvolveram ADAs, não houve evidência de alterações de farmacocinética, eficácia ou segurança de Jemperli.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Se houver suspeita de superdosagem, o paciente deve ser monitorado quanto a sinais ou sintomas de reações ou efeitos adversos, e medidas adequadas de tratamento devem ser instituídas imediatamente.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0107.0355

Produzido por: PCI San Diego, Inc.
11040 Roselle Street, San Diego, Califórnia (CA) 92121 – EUA

OU

Glaxo Operations UK Limited
Harmire Road, Barnard Castle, DL 12 8DT Durham- Reino Unido

Importado e registrado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO.**



Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
20/09/2022	4717333/22-5	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/08/2020	2808365/20-2	1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO	02/03/2022	Todos – bula inicial aprovada na petição de Registro de Produto Biológico Novo	VP e VPS	50 MG/ML SOL DIL INFUS IV FA VD TRANS X 10 ML
05/10/2022	4784207/22-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--	--	--	--	<u>VPS</u> 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS <u>VP</u> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III – DIZERES LEGAIS	VP e VPS	50 MG/ML SOL DIL INFUS IV FA VD TRANS X 10 ML
07/03/2023	0227347/23-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/05/2022	4235380/22-7	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	06/02/2023	<u>VPS</u> 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	50 MG/ML SOL DIL INFUS IV FA VD TRANS X 10 ML
22/12/2023	1461334/23-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/11/2022	4970170/22-3	11966 PRODUTOS BIOLÓGICOS - 76. ALTERAÇÃO DE POSOLOGIA	04/12/2023	<u>VPS</u> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	50 MG/ML SOL DIL INFUS IV FA VD TRANS X 10 ML
07/05/2024	0602961/24-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/08/2023	0923362/23-8	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	29/04/2024	<u>VPS</u> 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO	VP e VPS	50 MG/ML SOL DIL INFUS IV FA VD TRANS X 10 ML

Histórico de Alteração de Bula

							DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS <u>VP</u> 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		
17/05/2024	0659450/24-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/05/2024	0659450/24-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/05/2024	<u>VPS</u> 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50 MG/ML SOL DIL INFUS IV FA VD TRANS X 10 ML
06/11/2024	1528983/24-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/11/2024	1528983/24-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/11/2024	<u>VPS:</u> 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 9. REAÇÕES ADVERSAS <u>VP:</u> 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50 MG/ML SOL DIL INFUS IV FA VD TRANS X 10 ML
04/11/2025	1458360/25-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/11/2025	1458360/25-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/11/2025	<u>VPS:</u> 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III- DIZERES LEGAIS <u>VP:</u> 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? III- DIZERES LEGAIS	VP e VPS	50 MG/ML SOL DIL INFUS IV FA VD TRANS X 10 ML
09/09/2026	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/09/2026	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/09/2026	<u>VPS:</u> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS III- DIZERES LEGAIS <u>VP:</u> 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III- DIZERES LEGAIS	VP e VPS	50 MG/ML SOL DIL INFUS IV FA VD TRANS X 10 ML