

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 como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro do endométrio (CE) recidivante ou avançado com deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR)/ de instabilidade de microssatélites elevada (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=reação em cadeia da polimerase; NGS=sequenciação de nova geração.

Posologia

A dose recomendada como 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 é apresentado na tabela 1.

Tabela 1. Regime posológico para doentes tratados com JEMPERLI

	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 administração 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 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 reações adversas são fornecidas na tabela 2.

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 2. Modificações posológicas recomendadas para JEMPERLI

Reações adversas imunomediadas	Grau de gravidade ^a	Modificação posológica
Colite	2 a 3	Suspender a administração. Reiniciar a administração quando a toxicidade regressar a grau 0-1.
	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 0-1.
	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 a 4 (hiperglicemia)	Suspender a administração. Reiniciar a administração em doentes

Tabela 2. Modificações posológicas recomendadas para JEMPERLI

Reações adversas imunomediadas	Grau de gravidade^a	Modificação posológica
		adequadamente controlados, estáveis clínica e metabolicamente.
Hipofisite ou insuficiência suprarrenal	2 a 4	Suspender a administração. Reiniciar a administração quando a toxicidade regressar a grau 0-1. Descontinuar permanentemente por recorrência ou agravamento enquanto sob terapêutica hormonal adequada.
Hipotireoidismo ou hipertireoidismo	3 a 4	Suspender a administração. Reiniciar a administração quando a toxicidade regressar a grau 0-1.
Pneumonite	2	Suspender a administração. Reiniciar a administração quando a toxicidade regressar a grau 0-1. Se grau 2 for recorrente , descontinuar permanentemente.
	3 a 4	Descontinuar permanentemente.
Nefrite	2	Suspender a administração. Reiniciar a administração quando a toxicidade regressar a grau 0-1.
	3 a 4	Descontinuar permanentemente.
Erupção cutânea imunomediada	3	Suspender a administração. Reiniciar a administração quando a toxicidade regressar a grau 0-1.
	4	Descontinuar permanentemente.
Outras reações adversas imunomediadas (incluindo mas não limitadas a miosite, miocardite, encefalite, neuropatia desmielinizante incluindo síndrome de Guillain-Barré, 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 0-1.
	4	Descontinuar permanentemente.

Tabela 2. Modificações posológicas recomendadas para JEMPERLI		
Reações adversas imunomediadas	Grau de gravidade^a	Modificação posológica
Recorrência de reações adversas imunomediadas após resolução para \leq grau 1 (exceto para pneumonite, ver em cima)	3 a 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 a 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 bioquímicos laboratoriais, incluindo testes da função hepática e testes da função 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 2.

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 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 hipotiroidismo e hipertiroidismo (incluindo tiroidite) imunomediados devem ser tratados conforme recomendado na secção 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 secção 4.2.

Nefrite imunomediada

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

Erupção cutânea imunomediada

Foi notificada erupção cutânea imunomediada em doentes a receber dostarlimab, incluindo penfigoide (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de erupção cutânea. A erupção cutânea imunomediada deve ser tratada conforme recomendado na secção 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 secção 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 secção 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 anemia hemolítica autoimune, pancreatite, iridociclite, uveíte e cetoacidose diabética. Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de reações adversas imunomediadas e tratados como descrito na secção 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: uma avaliação inicial de desempenho ECOG com pontuação ≥ 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.

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.

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

A segurança de dostarlimab foi avaliada em 515 doentes com cancro do endométrio ou outros tumores sólidos avançados que receberam dostarlimab em monoterapia no estudo GARNET, incluindo 129 doentes com cancro do endométrio 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. Dostarlimab está mais frequentemente associado a reações adversas imunomediadas. A maioria delas, incluindo reações graves, resolveram-se após a iniciação de terapêutica médica adequada ou supressão de dostarlimab (ver “Descrição de reações adversas selecionadas” abaixo).

Em doentes com tumores sólidos avançados ou recidivantes (N = 515), as reações adversas mais frequentes (> 10%) foram anemia (25,6%), náuseas (25,0%), diarreia (22,5%), vômitos (18,4%), artralgia (13,8%), prurido (11,5%), erupção cutânea (11,1%), pirexia (10,5%) e hipotireoidismo (10,1%). JEMPERLI foi permanentemente descontinuado devido a reações adversas em 17 (3,3%) doentes; a maioria foram acontecimentos imunomediados. As reações adversas foram graves em 8,7% dos doentes; a maioria das reações adversas graves foram reações adversas imunomediadas (ver secção 4.4).

O perfil de segurança para doentes com cancro do endométrio dMMR/MSI-H no estudo GARNET (N = 129) não foi diferente daquele da população geral em monoterapia apresentada na tabela 3.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas em 515 doentes com tumores sólidos avançados ou recidivantes no estudo GARNET de dostarlimab estão listadas na tabela 3. A duração mediana do tratamento em 515 doentes avaliados foi de 20 semanas (intervalo: 1 semana a 146 semanas). As frequências incluídas abaixo baseiam-se em todas as reações adversas medicamentosas notificadas, independentemente da avaliação de causalidade pelo investigador.

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). Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3: Reações adversas em doentes tratados com dostarlimab

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência de todos os graus	Frequência de graus 3-4
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes Anemia ^a	Frequentes Anemia
Doenças endócrinas	Muito frequentes Hipotireoidismo* Frequentes Hipertireoidismo*, insuficiência suprarrenal Pouco frequentes Hipofisite, tireoidite ^b	Pouco frequentes Insuficiência suprarrenal, hipertireoidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes Diabetes mellitus tipo 1, cetoacidose diabética	
Afeções oculares	Pouco frequentes Uveíte ^c	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes Pneumonite* ^d	Pouco frequentes Pneumonite
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes Náuseas, diarreia, vômitos Frequentes Colite* ^e , pancreatite ^f	Frequentes Náuseas, vômitos, diarreia Pouco frequentes pancreatite ^f , colite
Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes Hepatite ^g	Pouco frequentes Hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes Prurido, erupção cutânea ^h	Frequentes Erupção cutânea ⁱ Pouco frequentes Prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes Artralgia Frequentes Mialgia	Pouco frequentes Artralgia
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes Nefrite* ^j	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes Pirexia Frequentes Arrepios	Pouco frequentes Pirexia
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Frequentes

	Transaminases aumentadas ^k	Transaminases aumentadas ^k
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes Reação associada a perfusão intravenosa	Pouco frequentes Reação associada a perfusão intravenosa

* Ver secção “Descrição de reações adversas selecionadas”.

^a Inclui anemia e anemia hemolítica autoimune

^b Inclui tiroidite e tiroidite autoimune

^c Inclui uveíte e iridociclite

^d Inclui pneumonite e doença pulmonar intersticial

^e Inclui colite, enterocolite e enterocolite hemorrágica

^f Inclui pancreatite e pancreatite aguda

^g Inclui hepatite e lesão hepatocelular

^h Inclui erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, erupção eritematosa macular, erupção pruriginosa, erupção eritematosa, erupção papulosa, erupção cutânea tóxica, erupção exfoliativa e penfigoide

ⁱ Inclui erupção cutânea e erupção cutânea maculopapular

^j Inclui nefrite e nefrite tubulointersticial

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

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 515 doentes no estudo GARNET em doentes com cancro do endométrio 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 7 (1,4%) dos 515 doentes, incluindo pneumonite de grau 2 (1,2%) e de grau 3 (0,2%). A pneumonite levou à descontinuação de dostarlimab em 3 (0,6%) doentes.

Foram necessários corticosteroides sistémicos (prednisona \geq 40 mg por dia ou equivalente) em todos os 7 doentes que tiveram pneumonite. A pneumonite resolveu-se em 6 (85,7%) doentes.

Colite imunomediada

Ocorreu colite em 8 (1,6%) doentes, incluindo colite de grau 2 (1,0%) e de grau 3 (0,6%). A colite não levou à descontinuação de dostarlimab em nenhum doente.

Foram necessários corticosteroides sistémicos (prednisona \geq 40 mg por dia ou equivalente) em 2 (28,6%) doentes. A colite resolveu-se em 6 (75,0%) doentes.

Hepatite imunomediada

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

Endocrinopatias imunomediadas

Ocorreu hipotiroidismo em 37 (7,2%) doentes, sendo todos de grau 2. O hipotiroidismo não levou à descontinuação de dostarlimab e resolveu-se em 13 (35,1%) doentes.

Ocorreu hipertiroidismo em 10 (1,9%) doentes, incluindo de grau 2 (1,7%) e grau 3 (0,2%). O hipertiroidismo não levou à descontinuação de dostarlimab e resolveu-se em 8 (80%) doentes.

Ocorreu tireoidite em 2 (0,4%) doentes; ambos de grau 2. Não houve resolução de nenhum dos acontecimentos de tireoidite; não houve descontinuação de dostarlimab devido a tireoidite.

Ocorreu insuficiência suprarrenal em 7 (1,4%) doentes, incluindo de grau 2 (0,8%) e grau 3 (0,6%). A insuficiência suprarrenal resultou na descontinuação de dostarlimab em 1 (0,2%) doente e resolveu-se em 2 (28,6%) doentes.

Nefrite imunomediada

Ocorreu nefrite, incluindo nefrite tubulointersticial, em 3 (0,6%) doentes; todos de grau 2. Foram necessários corticosteroides sistêmicos (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 2 dos 3 (66,7%) doentes.

Erupção cutânea imunomediada

Ocorreu erupção cutânea imunomediada (erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, erupção maculosa, erupção pruriginosa, penfigoide) em 17 (3,3%) doentes, incluindo de Grau 3 em 6 (1,2%) doentes a receber dostarlimab. O tempo mediano até ao início da erupção cutânea foi de 41 dias (intervalo de 2 a 407 dias). Foram necessários corticosteroides sistêmicos (prednisona \geq 40 mg por dia ou equivalente) em 5 (29%) doentes que tiveram erupção cutânea. A erupção cutânea não levou à descontinuação de dostarlimab e resolveu-se em 13 (76,5%) doentes.

Artralgia imunomediada

Ocorreu artralgia imunomediada em 21 (4,1%) doentes. Foi notificada artralgia imunomediada de grau 3 em 3 (0,6%) doentes a receber dostarlimab. O tempo mediano até ao início da artralgia foi de 87 dias (intervalo de 1 a 783 dias). Foram necessários corticosteroides sistêmicos (prednisona \geq 40 mg por dia ou equivalente) em 2 (9,5%) doentes que tiveram artralgia. A artralgia não levou à descontinuação do dostarlimab e resolveu-se em 8 (38%) doentes que tiveram artralgia.

Reações associadas a perfusão

Ocorreram reações associadas a perfusão, incluindo hipersensibilidade, em 7 (1,4%) doentes, incluindo reações associadas a perfusão de grau 2 (1,2%) e grau 3 (0,2%). Todos os doentes recuperaram da reação associada a perfusão intravenosa.

Imunogenicidade

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

População idosa

Dos 515 doentes tratados com dostarlimab em monoterapia, 50,7% tinham menos de 65 anos, 37,9% tinham entre 65-75 anos e 11,5% tinham 75 anos ou mais. Não foram notificadas diferenças significativas na segurança entre os doentes idosos (\geq 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, código ATC: L01XC40

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 singenéticos, o bloqueio da atividade PD-1 resultou no decréscimo do crescimento do tumor.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de JEMPERLI 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 com deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR)/ de instabilidade de microssatélites elevada (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 108 doentes com CE dMMR/MSI-H foram avaliados quanto à eficácia no estudo GARNET.

Entre estes 108 doentes, as características basais foram: idade mediana de 64 anos (50,0% com 65 anos ou mais); 77,8% caucasianos, 4,6% asiáticos, 1,9% negros; e um estado de desempenho (PS) ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 (38,9%) ou 1 (61,1%). No momento do diagnóstico, 18,5% dos doentes com CE dMMR/MSI-H estavam no Estadio IV da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (*International Federation of Gynecology and Obstetrics* - FIGO). No momento da entrada no estudo (o estadio FIGO mais recente), 65,7% dos doentes estavam no Estadio IV da FIGO. O número mediano de terapêuticas anteriores para CE recidivante ou avançado era um e todos tinham recebido tratamento com um regime contendo platina. Trinta e seis por cento dos doentes receberam duas ou mais linhas de tratamento anteriores.

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 4 inclui os dados de eficácia para os 108 doentes (acompanhamento mediano de 16,3 meses). A duração mediana global do tratamento foi de 26,0 semanas. Doze doentes (9,3%) receberam tratamento durante ≥ 96 semanas (22 meses).

Dos 108 doentes, 78,3% dos respondedores tiveram uma resposta contínua de 6 meses ou mais.

Os resultados de eficácia são apresentados na tabela 4.

Tabela 4: Resultados de eficácia do estudo GARNET para doentes com CE dMMR/MSI-H	
Objetivo de eficácia	JEMPERLI (N = 108)
Taxa de Resposta Objetiva (ORR)	
ORR n (%) (IC 95 %)	47 (43,5%) ¹ (34,0; 53,4)
Taxa de resposta completa n (%)	11 (10,2%)
Taxa de resposta parcial n (%)	36 (33,3%)
Taxa de controlo da doença (DCR) % (IC 95%)	
Doença estável % (IC 95)	55,6% (45,7, 65,1) 12% (6,6, 19,7)
Duração de resposta (DOR)	
Mediana em meses (intervalo)	Não atingida ² (2,6; 28,1+)
Probabilidade de manutenção da resposta aos 6 meses por K-M (IC 95%)	97,9% (85,8; 99,7)
Probabilidade de manutenção da resposta aos 12 meses por K-M (IC 95%)	90,9% (73,7; 97,1)

¹ No momento do *cut-off* dos dados (1 de março de 2020)

² No momento do *cut-off* dos dados, a DOR mediana não tinha sido alcançada.

K-M: estimativa da curva de Kaplan-Meier

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 = 80) entre a população de eficácia da Coorte A1 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 $\geq 1\%$, 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, 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).

Autorização condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O dostarlimab foi caracterizado usando a análise farmacocinética populacional de 546 doentes com vários tumores sólidos, incluindo 150 doentes com CE. Quando administrado na dose terapêutica recomendada (500 mg administrados por via intravenosa a cada 3 semanas durante 4 administrações, seguidos de 1000 mg a cada 6 semanas), o dostarlimab mostra uma acumulação (C_{min}) aproximada de duas vezes no início do ciclo 4 até ao ciclo 12, consistente com a semivida terminal ($t_{1/2}$).

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 5,3 l (CV % de 12,3%).

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 31,3%) em estado estacionário. A $t_{1/2}$ em estado estacionário é de 25,4 dias (CV % de 24,0%).

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 = 173; ligeira: $CL_{CR} = 60-89$ ml/min, n = 210; moderada: $CL_{CR} = 30-$

59 ml/min, n = 90; 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 = 425; ligeira: $BT > LSN$ a $1,5 LSN$ ou $AST > LSN$, n = 48; e moderada: $BT > 1,5-3 LSN$, qualquer AST, n = 4). 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

2 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 elastómero 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. O dostarlimab é uma solução ligeiramente opalescente, incolor a amarela. Rejeitar o frasco para injetáveis se forem observadas partículas visíveis.

Para a dosagem de 500 mg, retirar 10 ml de dostarlimab 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.

Para a dosagem de 1000 mg, retirar 10 ml de dostarlimab 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.

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:

- 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 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.

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

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**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

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

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

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 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.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

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.

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o n.º 4 do artigo 14.º-A do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Para confirmar a eficácia e segurança de dostarlimab em doentes adultos com cancro do endométrio (CE) recidivante ou avançado com deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR)/ de instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H), que progrediu com ou após tratamento prévio com um regime contendo platina, o Titular da AIM deve submeter resultados atualizados do estudo GARNET, Coorte A1, incluindo, pelo menos, 131 doentes com doença mensurável acompanhados durante, pelo menos, 12 meses desde o início da resposta. O CSR deve ser submetido até	31 de dezembro de 2022
Para confirmar a eficácia e a segurança de dostarlimab em doentes adultos com cancro do endométrio (CE recidivante ou avançado com deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR)/ de instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H), que progrediu com ou após tratamento prévio com um regime contendo platina, o titular da AIM deve submeter os resultados do estudo RUBY, de fase III, aleatorizado, em dupla ocultação, que compara a eficácia e segurança de dostarlimab em associação com quimioterapia à quimioterapia em monoterapia em doentes com cancro do endométrio recidivante ou avançado que não receberam terapêutica antineoplásica sistémica anterior para doença recidivante ou avançada. O CSR deve ser submetido até	31 de dezembro de 2022

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.

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 polissorbato 80

Este medicamento contém 2 mg de polissorbato 80 por cada unidade de dose. Raramente, os polissorbatos podem causar reações alérgicas graves. Se tiver dificuldade em respirar, ou inchaço, ou sentir-se a desmaiar, procure ajuda médica imediatamente.

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.

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 durante todos os ciclos 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 devido a inflamação. Se desenvolver sintomas de inflamação, **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.

Inflamação de	Possíveis sintomas
Pulmões	<ul style="list-style-type: none">• falta de ar• dor no peito• aparecimento ou agravamento de tosse (<i>pneumonite</i>)
Intestinos (<i>colite</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• sensação de doença (<i>náuseas</i>), estar doente (<i>vómitos</i>)

Inflamação de	Possíveis sintomas
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
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
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
Pele	<ul style="list-style-type: none"> • erupção na pele, comichão, descamação ou feridas na pele • úlceras na boca, nariz, garganta ou zona genital
Olhos	<ul style="list-style-type: none"> • alterações na visão
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 dostarlimab 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 (*vômitos*);
- vermelhidão ou erupção na pele; formação de bolhas na pele ou nas membranas mucosas; comichão na pele;
- 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;
- dores musculares ou articulares;
- 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 da hipófise, na base do cérebro;
- inflamação da glândula tiroide;
- diabetes tipo 1 ou complicações diabéticas (*cetoacidose diabética*);
- 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.

➔ **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

Dostarlimab 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.
sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД

Luxembourg/Luxemburg

Тел.: + 359 2 953 10 34

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

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 Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

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 d.o.o.
Tel: +385 1 6051999

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy

Tel: + 39 (0)45 7741111

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

Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 39 70 00

gskcyprus@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: + 44 (0)800 221441

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO
NO MERCADO CONDICIONAL APRESENTADA PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE
MEDICAMENTOS**

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado condicional**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado condicional, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.