

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar JEMPERLI de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de JEMPERLI.

Inyección JEMPERLI (dostarlimab-gxly) para vía intravenosa
Aprobación inicial en EE. UU.: 2021

PRINCIPALES CAMBIOS RECIENTES

Indicaciones y modo de uso (1)	7/2023
Dosificación y administración (2.1, 2.2)	7/2023
Advertencias y precauciones, reacciones adversas inmunomediadas graves o mortales (5.1)	3/2024

INDICACIONES Y MODO DE USO

JEMPERLI es un anticuerpo bloqueante del receptor de muerte programada-1 (PD-1) que se indica para lo siguiente:

Cáncer endometrial (CE)

- en combinación con carboplatino y paclitaxel, seguido de JEMPERLI como agente único para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer endometrial primario avanzado o recurrente deficiente en la reparación de emparejamientos erróneos (dMMR, mismatch repair deficient), según lo determine una prueba aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, Food and Drug Administration), o con alto grado de inestabilidad de microsátélites (MSI-H, microsatellite instability-high). (1.1, 2.1)
- como agente único para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer endometrial avanzado o recurrente con dMMR, según lo determine una prueba aprobada por la FDA, que hayan evolucionado durante o después del tratamiento previo con un régimen con platino en cualquier entorno, y que no son candidatas para una cirugía curativa o para recibir radiación. (1.1, 2.1)

Tumores sólidos avanzados o recurrentes deficientes en la reparación de emparejamientos erróneos

- como agente único para el tratamiento de pacientes adultos con tumores sólidos avanzados o recurrentes con dMMR, según lo determine una prueba aprobada por la FDA, que hayan evolucionado durante o después del tratamiento previo, y que no tienen opciones satisfactorias de tratamiento alternativo.¹ (1, 2.1)
- ¹Esta indicación se aprobó mediante una aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta global y la durabilidad de la respuesta. La continuación de la aprobación para esta indicación podría depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en uno o varios ensayos de confirmación. (1)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y ADMINISTRACIÓN

- JEMPERLI, en combinación con carboplatino y paclitaxel, está indicado para tratar el cáncer endometrial primario avanzado o recurrente con dMMR o MSI-H: 500 mg cada 3 semanas para 6 dosis, seguidos de monoterapia de 1,000 mg cada 6 semanas. (2.2)
- JEMPERLI, como agente único, para el cáncer endometrial avanzado o recurrente con dMMR: 500 mg cada 3 semanas para 4 dosis, seguidos de 1,000 mg cada 6 semanas. (2.2)
- JEMPERLI, como agente único, para los tumores sólidos avanzados o recurrentes con dMMR: 500 mg cada 3 semanas para 4 dosis, seguidos de 1,000 mg cada 6 semanas. (2.2)
- Se administra como una infusión intravenosa durante 30 minutos. (2.2)
- Para conocer todas las instrucciones sobre la administración, consulte la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

- INDICACIONES Y MODO DE USO
 - Cáncer endometrial
 - Tumores sólidos avanzados o recurrentes deficientes en la reparación de emparejamientos erróneos
- DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
 - Selección de pacientes
 - Dosis recomendada
 - Modificaciones de dosificación en caso de reacciones adversas
 - Preparación y administración
- FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
- CONTRAINDICACIONES
- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
 - Reacciones adversas inmunomediadas graves o mortales
 - Reacciones relacionadas con la infusión
 - Complicaciones de un TCMH alogénico
 - Toxicidad embriofetal
- REACCIONES ADVERSAS
 - Experiencia en ensayos clínicos
- USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
 - Embarazo

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: Solución de 500 mg/10 ml (50 mg/ml) en un vial de dosis única. (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- En cualquier sistema de órganos o tejido, se pueden producir reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o mortales, incluidas las siguientes: neumonitis inmunomediada, colitis inmunomediada, hepatitis inmunomediada, endocrinopatías inmunomediadas, nefritis inmunomediada con disfunción renal, reacciones dermatológicas adversas inmunomediadas y rechazo de trasplante de órgano sólido. Controle los signos y síntomas de las reacciones adversas inmunomediadas. Evalúe los análisis de bioquímica clínica, incluidas las enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea al inicio del estudio y periódicamente durante el tratamiento. No administre JEMPERLI, o suspéndalo de forma permanente, y administre corticosteroides según la gravedad de la reacción. (2.3, 5.1)
- Reacciones relacionadas con la infusión: Interrumpa JEMPERLI, reduzca la tasa de infusión o suspenda la administración de forma permanente según la gravedad de la reacción. (2.3, 5.2)
- Complicaciones del trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alogénico: Se pueden producir complicaciones mortales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben un TCMH alogénico antes o después de ser tratados con un anticuerpo bloqueante de PD-1/PD-L1. (5.3)
- Toxicidad embriofetal: Puede causar daño fetal. Se debe advertir a las mujeres con capacidad de reproducción sobre el riesgo potencial para el feto y se les debe informar que deben usar métodos anticonceptivos efectivos. (5.4, 8.1, 8.3)

REACCIONES ADVERSAS

- Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) con JEMPERLI en combinación con carboplatino y paclitaxel en pacientes con CE con dMMR/MSI-H son sarpullido, diarrea, hipotiroidismo e hipertensión. Las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes ($\geq 10\%$) son las siguientes: disminución de neutrófilos, hemoglobina, linfocitos, sodio y plaquetas; recuento bajo de glóbulos blancos, y aumento de la glucosa. (6.1)
- Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) con JEMPERLI como agente único en pacientes con tumores sólidos con dMMR son fatiga/astenia, anemia, diarrea y náuseas. Las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 ($\geq 2\%$) más frecuentes son las siguientes: disminución de linfocitos, sodio y albúmina, y aumento de la fosfatasa alcalina. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con GlaxoSmithKline por teléfono al 1-888-825-5249 o con la FDA al 1-800-FDA-1088. También puede visitar el sitio web www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Lactancia: se debe informar a las mujeres que no amamenten. (8.2)

Consulte la sección 17 para obtener la INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 3/2024

- Lactancia
- Hombres y mujeres en edad reproductiva
- Uso pediátrico
- Uso geriátrico
- DESCRIPCIÓN
- FARMACOLOGÍA CLÍNICA
 - Mecanismo de acción
 - Farmacodinámica
 - Farmacocinética
 - Inmunogenicidad
- TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
 - Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad
 - Toxicología y/o farmacología en animales
- ESTUDIOS CLÍNICOS
 - Cáncer endometrial
 - Tumores sólidos avanzados o recurrentes deficientes en la reparación de emparejamientos erróneos

16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

17 INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y MODO DE USO

1.1 Cáncer endometrial

JEMPERLI, en combinación con carboplatino y paclitaxel, seguido de JEMPERLI como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer endometrial (CE, endometrial cancer) primario avanzado o recurrente deficiente en la reparación de emparejamientos erróneos (dMMR), según lo determine una prueba aprobada por la FDA, o un alto grado de inestabilidad de microsátelites (MSI-H) [*consulte Dosificación y administración (2.1)*].

JEMPERLI, como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer endometrial avanzado o recurrente con dMMR, según lo determine una prueba aprobada por la FDA, que evolucionó durante o después del tratamiento previo con un régimen con platino en cualquier entorno, y que no son candidatas para una cirugía curativa o para recibir radiación [*consulte Dosificación y administración (2.1)*].

1.2 Tumores sólidos avanzados o recurrentes deficientes en la reparación de emparejamientos erróneos

JEMPERLI, como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con tumores sólidos avanzados o recurrentes con dMMR, según lo determine una prueba aprobada por la FDA, que evolucionaron durante o después del tratamiento previo, y que no tienen opciones de tratamiento alternativas satisfactorias [*consulte Dosificación y administración (2.1)*]. Esta indicación se aprobó mediante una aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta global y la durabilidad de la respuesta [*consulte Estudios clínicos (14.2)*]. La continuación de la aprobación para esta indicación podría depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en uno o varios ensayos de confirmación.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de pacientes

Tratamiento conjunto

En el caso de JEMPERLI en combinación con carboplatino y paclitaxel, seleccione pacientes para que reciban tratamiento con JEMPERLI según el estado de dMMR/MSI-H en las muestras del tumor [*consulte Estudios clínicos (14.1)*].

Agente único

Seleccione pacientes para que reciban tratamiento con JEMPERLI como agente único según la presencia de dMMR en las muestras del tumor en los siguientes casos:

- cáncer endometrial avanzado o recurrente [*consulte Estudios clínicos (14.1)*].
- tumores sólidos avanzados o recurrentes [*consulte Estudios clínicos (14.2)*].

La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA para la detección del estado de dMMR se encuentra disponible en <https://www.fda.gov/companiondiagnostics>.

- Actualmente, no hay una prueba aprobada por la FDA para la detección de MSI-H [consulte Estudios clínicos (14.1)].

Debido a que aún no está claro el efecto de la quimioterapia previa en los resultados de las pruebas de dMMR en pacientes con gliomas de grado alto, se recomienda hacer pruebas para este marcador en la muestra de tumor primario que se obtuvo antes de iniciar la quimioterapia con temozolomida en dichos pacientes.

2.2 Dosis recomendada

Las dosis recomendadas de JEMPERLI se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Dosis recomendadas de JEMPERLI

Indicación	Dosis recomendada	Duración/tiempo del tratamiento
Tratamiento conjunto		
Adultos con CE primario avanzado o recurrente con dMMR/MSI-H	500 mg ^b cada 3 semanas por 6 dosis ^a seguido de monoterapia de 1,000 mg ^b cada 6 semanas Administre JEMPERLI antes de carboplatino y paclitaxel cuando se administren el mismo día.	Hasta la evolución de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o hasta 3 años
Monoterapia		
Adultos con CE avanzado o recurrente con dMMR y tumores sólidos avanzados o recurrentes con dMMR	500 mg ^b cada 3 semanas por 4 dosis seguido de 1,000 mg ^b cada 6 semanas	Hasta la evolución de la enfermedad o una toxicidad inaceptable

dMMR = deficiente en la reparación de emparejamientos erróneos; MSI-H = alto grado de inestabilidad de microsatélites; CE = cáncer endometrial.

^a Las primeras 6 dosis se administran en combinación con carboplatino y paclitaxel. Consulte la Información de prescripción para conocer los agentes que se administran en combinación con JEMPERLI, según corresponda.

^b Infusión intravenosa de 30 minutos.

2.3 Modificaciones de dosificación en caso de reacciones adversas

No se recomienda reducir la dosis de JEMPERLI. En general, interrumpa JEMPERLI si se presentan reacciones adversas inmunomediadas graves (grado 3). Suspenda JEMPERLI de forma

permanente en caso de reacciones adversas inmunomediadas potencialmente mortales (grado 4), reacciones inmunomediadas graves recurrentes (grado 3) que requieren tratamiento inmunosupresor sistémico o incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona, o equivalente, al día dentro de las 12 semanas posteriores al inicio de los esteroides.

Las modificaciones de la dosis de JEMPERLI en caso de reacciones adversas que requieren un tratamiento diferente del descrito en estas directrices generales se resumen en la Tabla 2.

Table 2. Modificaciones de dosificación recomendadas para reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad^a	Modificación de dosificación
Reacciones adversas inmunomediadas [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]		
Neumonitis	Grado 2	No administrar ^b
	Grado 3 o 4, o grado 2 recurrente	Suspender de forma permanente
Colitis	Grado 2 o 3	No administrar ^b
	Grado 4	Suspender de forma permanente
Hepatitis sin afectación tumoral del hígado	La AST o la ALT aumentan a más de 3 y hasta 8 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a más de 1.5 y hasta 3 veces el ULN	No administrar ^b
	La AST o la ALT aumentan a más de 8 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a más de 3 veces el ULN	Suspender de forma permanente
Hepatitis con afectación tumoral del hígado ^c	El valor inicial de la AST o la ALT es mayor que 1 y hasta 3 veces el ULN, y aumenta a más de 5 y hasta 10 veces el ULN o El valor inicial de la AST o la ALT es mayor que 3 y hasta 5 veces el ULN, y aumenta a más de 8 y hasta 10 veces el ULN	No administrar ^b

	La AST o la ALT aumentan a más de 10 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a más de 3 veces el ULN	Suspender de forma permanente
Endocrinopatías	Grado 2, 3 o 4	No administrar hasta que el paciente esté clínicamente estable o suspender de forma permanente según la gravedad ^b
Nefritis con disfunción renal	Grado 2 o 3, aumento de creatinina en sangre	No administrar ^b
	Grado 4, aumento de creatinina en sangre	Suspender de forma permanente
Afecciones dermatológicas exfoliativas	Sospecha de SJS, TEN o DRESS	No administrar ^b
	Confirmación de SJS, TEN o DRESS	Suspender de forma permanente
Miocarditis	Grado 2, 3 o 4	Suspender de forma permanente
Toxicidades neurológicas	Grado 2	No administrar ^b
	Grado 3 o 4	Suspender de forma permanente
Otras reacciones adversas		
Reacciones relacionadas con la infusión [<i>consulte Advertencias y precauciones (5.2)</i>]	Grado 1 o 2	Interrumpir o reducir la tasa de infusión
	Grado 3 o 4	Suspender de forma permanente

AST = aspartato aminotransferasa; ALT = alanina aminotransferasa; ULN = límite superior normal; SJS = Síndrome de Stevens-Johnson; TEN = necrólisis epidérmica tóxica; DRESS = erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos.

^a Basado en los criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) del Instituto Nacional de Cáncer, versión 4.0

^b Reanude en pacientes con resolución completa o parcial (grado 0 a 1) después de la disminución gradual de los corticosteroides. Suspender de forma permanente si no hay resolución completa o parcial en el plazo de las 12 semanas posteriores al inicio de los esteroides o incapacidad para reducir la prednisona a 10 mg por día o menos (o equivalente) dentro de las 12 semanas posteriores al inicio de los esteroides.

° Si la AST y la ALT son menores o iguales que el ULN al inicio en pacientes con afectación del hígado, no administre JEMPERLI o suspéndala de forma permanente según las recomendaciones para hepatitis sin afectación hepática.

2.4 Preparación y administración

Preparación para infusión intravenosa

- Inspeccione visualmente la solución para detectar partículas y decoloración. La solución es de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarilla. Deseche el vial si hay partículas visibles.
- No lo agite.
- Para la dosis de 500 mg, retire 10 ml de JEMPERLI de un vial con una jeringa estéril desechable de polipropileno y dilúyalos en una bolsa de infusión intravenosa que contenga una inyección de cloruro de sodio USP al 0.9% o una inyección de dextrosa USP al 5% para obtener una concentración final de 2 a 10 mg/ml (máximo de 250 ml). JEMPERLI es compatible con una bolsa de infusión de poliolefina, etilvinilacetato o cloruro de polivinilo con di(2-etilhexil)ftalato (DEHP, di[2-ethylhexyl] phthalate).
- Para la dosis de 1,000 mg, extraiga 10 ml de cada uno de los 2 viales (extraiga 20 ml en total) y dilúyalos en una bolsa de infusión intravenosa que contenga una inyección de cloruro de sodio USP al 0.9% o una inyección de dextrosa USP al 5% para obtener una concentración final de 4 a 10 mg/ml (máximo de 250 ml).
- Invierta suavemente la solución para diluirla. No lo agite.
- Deseche cualquier resto que haya quedado en el vial.

Almacenamiento de la solución para infusión

Almacene la solución en su caja original hasta el momento de la preparación para protegerla de la luz. La dosis preparada debe almacenarse de alguna de estas maneras:

- A temperatura ambiente por no más de 6 horas desde el momento de la preparación y hasta que finalice la infusión.
- En refrigeración a entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F) por no más de 24 horas desde el momento de la preparación y hasta que finalice la infusión. Si la refrigera, deje que la solución diluida adquiera la temperatura ambiente antes de la administración.

Deseche la solución si estuvo más de 6 horas a temperatura ambiente o más de 24 horas en refrigeración.

No la congele.

Administración

Administre la solución para la infusión durante 30 minutos a través de una vía intravenosa con una cánula de cloruro de polivinilo o de silicona curada con platino; accesorios de cloruro de polivinilo o policarbonato, y un filtro complementario o en línea estéril, no pirógeno y de baja unión a proteínas (0.2 micras).

No administre JEMPERLI en forma de bolo intravenoso o de infusión intravenosa. No administre otros medicamentos por la misma vía de infusión.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: 500 mg/10 ml (50 mg/ml) de solución transparente a ligeramente opalescente, entre incolora y amarilla, en un vial de dosis única para infusión intravenosa después de la dilución.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones adversas inmunomediadas graves o mortales

JEMPERLI es un anticuerpo monoclonal que pertenece a una clase de fármacos que se unen al receptor de muerte programada 1 (PD-1) o al ligando PD 1 (PD-L1), que bloquea la vía PD-1/PD-L1, lo que elimina la inhibición de la respuesta inmunitaria, rompe potencialmente la tolerancia periférica e induce reacciones adversas inmunomediadas. Es posible que las reacciones adversas inmunomediadas importantes que se mencionan en la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES no sean todas las reacciones inmunomediadas graves y mortales posibles.

Las reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o mortales, pueden aparecer en cualquier sistema de órganos o tejido. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden ocurrir en cualquier momento después de iniciar un tratamiento con un anticuerpo bloqueante de PD-1/PD-L1. Si bien las reacciones adversas inmunomediadas, generalmente, se manifiestan durante el tratamiento con anticuerpos bloqueantes de PD-1/PD-L1, también pueden aparecer después de suspender los anticuerpos bloqueantes de PD-1/PD-L1.

La identificación temprana y el manejo de las reacciones adversas inmunomediadas son esenciales para garantizar el uso seguro de los anticuerpos bloqueantes de PD-1/PD-L1. Controle atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas que puedan ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas inmunomediadas subyacentes. Evalúe las enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea al inicio del estudio y periódicamente durante el tratamiento. Si sospecha que puede haber reacciones adversas inmunomediadas, inicie un tratamiento adecuado para excluir otras causas, incluida una infección. Inicie gestiones médicas rápidamente, incluida la consulta a especialistas, según corresponda.

No administre JEMPERLI o suspéndalo de forma permanente según la gravedad de la reacción [consulte *Dosificación y administración (2.3)*]. En general, si se requiere la interrupción o la suspensión de JEMPERLI, administre terapia sistémica con corticosteroides (de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta la mejoría a grado 1 o inferior. Cuando se alcance una mejoría de grado 1 o inferior, inicie la disminución gradual de los corticosteroides y continúela durante, al menos, 1 mes. Considere la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no se controlan con corticosteroides.

A continuación, se analizan las pautas de manejo de toxicidad para reacciones adversas que no requieren necesariamente esteroides sistémicos (por ejemplo, endocrinopatías y reacciones dermatológicas).

Neumonitis inmunomediada

JEMPERLI puede causar neumonitis inmunomediada, que puede ser mortal. Entre los pacientes tratados con anticuerpos bloqueantes de PD-1/PD-L1, la incidencia de neumonitis es mayor en aquellos que recibieron radiación torácica previa.

La neumonitis inmunomediada se produjo en el 2.3% (14/605) de los pacientes que recibieron JEMPERLI, incluida la neumonitis de grado 2 (1.3%), grado 3 (0.8%) y grado 4 (0.2%). La neumonitis provocó la suspensión de JEMPERLI en el 1.3% de los pacientes.

Se necesitaron corticosteroides sistémicos en el 79% (11/14) de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en 11 de los 14 pacientes. JEMPERLI se suspendió en 9 pacientes. Cinco pacientes reiniciaron JEMPERLI después de la mejoría de los síntomas, y 2 de ellos tuvieron recurrencia de neumonitis.

Colitis inmunomediada

JEMPERLI puede causar colitis inmunomediada. Se han producido infecciones/reactivaciones por citomegalovirus en pacientes con colitis inmunomediada refractaria a corticosteroides tratados con anticuerpos bloqueantes de PD-1/PD-L1. En casos de colitis refractaria a corticosteroides, considere repetir el tratamiento infeccioso para excluir etiologías alternativas.

La colitis inmunomediada se produjo en el 1.3% (8/605) de los pacientes que recibieron JEMPERLI, incluidas las reacciones adversas de grado 2 (0.7%) y grado 3 (0.7%). La colitis provocó la suspensión de JEMPERLI en 1 paciente (0.2%).

Se necesitaron corticosteroides sistémicos en el 75% (6/8) de los pacientes con colitis. La colitis se resolvió en 5 de los 8 pacientes. De los 4 pacientes en los que se suspendió JEMPERLI por colitis, todos reiniciaron el tratamiento con JEMPERLI y, de ellos, 1 tuvo recurrencia de colitis.

Hepatitis inmunomediada

JEMPERLI puede causar hepatitis inmunomediada, que puede ser mortal.

La hepatitis inmunomediada se produjo en el 0.5% (3/605) de los pacientes que recibieron JEMPERLI, y todos los casos fueron de grado 3. La hepatitis provocó la suspensión de

JEMPERLI en 1 paciente (0.2%). Se necesitaron corticosteroides sistémicos en 2 pacientes con hepatitis, y los eventos se resolvieron en 2 de los 3 pacientes.

Endocrinopatías inmunomediadas

Insuficiencia suprarrenal: JEMPERLI puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. En el caso de una insuficiencia suprarrenal de grado 2 o superior, inicie el tratamiento sintomático según las directrices institucionales, incluido el reemplazo hormonal en virtud de las indicaciones clínicas. No administre JEMPERLI o suspéndalo de forma permanente según la gravedad de la reacción [*consulte Dosificación y administración (2.3)*].

La insuficiencia suprarrenal se produjo en el 1.2% (7/605) de los pacientes que recibieron JEMPERLI, incluidos los de grado 2 (0.5%) y grado 3 (0.7%). La insuficiencia suprarrenal provocó la suspensión en 1 paciente (0.2 %) y se resolvió en 4 de los 7 pacientes. De los 4 pacientes en los que se suspendió JEMPERLI por insuficiencia suprarrenal, todos reiniciaron el tratamiento con JEMPERLI. Se necesitaron corticosteroides sistémicos en 5 de los 7 pacientes con insuficiencia suprarrenal.

Hipofisitis: JEMPERLI puede causar colitis hipofisitis inmunomediada. La hipofisitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con efectos masivos como dolor de cabeza, fotofobia o pérdidas en el campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Inicie el reemplazo hormonal según las indicaciones clínicas. No administre JEMPERLI o suspéndalo de forma permanente según la gravedad de la reacción [*consulte Dosificación y administración (2.3)*].

JEMPERLI en combinación con carboplatino y paclitaxel: la hipofisitis (grado 3) se produjo en el 0.4% (1/241) de los pacientes que recibieron JEMPERLI en combinación con carboplatino y paclitaxel. Se necesitaron corticosteroides sistémicos, y el evento se resolvió. Se suspendió JEMPERLI, y el paciente reinició el tratamiento.

JEMPERLI como agente único: la hipofisitis (grado 2) se produjo en el 0.2% (1/605) de los pacientes que recibieron JEMPERLI como agente único. Se necesitaron corticosteroides sistémicos, y el evento no se resolvió. Se suspendió JEMPERLI, y el paciente reinició el tratamiento.

Trastornos tiroideos: JEMPERLI puede causar trastornos tiroideos inmunomediados. La tiroiditis se puede presentar con o sin endocrinopatías. El hipotiroidismo puede aparecer después del hipertiroidismo. Inicie el reemplazo de la hormona tiroidea o las gestiones médicas para el hipertiroidismo según las indicaciones clínicas. No administre JEMPERLI o suspéndalo de forma permanente según la gravedad de la reacción [*consulte Dosificación y administración (2.3)*].

Tiroiditis: la tiroiditis se produjo en el 0.5% (3/605) de los pacientes que recibieron JEMPERLI, y todos los casos fueron de grado 2. Se necesitaron corticosteroides sistémicos en 1 de los 3 pacientes y tratamiento antitiroideo para 2 de los 3 pacientes con tiroiditis. Se suspendió

JEMPERLI para 1 paciente, quien reinició el tratamiento. No se resolvió ninguno de los eventos de tiroiditis. No se realizaron suspensiones de JEMPERLI a causa de la tiroiditis.

Hipotiroidismo: JEMPERLI en combinación con carboplatino y paclitaxel: el hipotiroidismo se produjo en el 12% (28/241) de los pacientes que recibieron JEMPERLI en combinación con carboplatino y paclitaxel, y todos los casos fueron de grado 2. El hipotiroidismo ocasionó la suspensión de JEMPERLI en 1 paciente y se resolvió en el 18% (5/28) de los pacientes. Se suspendió JEMPERLI para 5 pacientes, y todos reiniciaron el tratamiento con JEMPERLI. Se requirió el reemplazo de la hormona tiroidea en 26 de los 28 pacientes con hipotiroidismo.

JEMPERLI como agente único: el hipotiroidismo se produjo en el 8% (46/605) de los pacientes que recibieron JEMPERLI como agente único, y todos los casos fueron de grado 2. El hipotiroidismo no ocasionó la suspensión de JEMPERLI y se resolvió en el 37% (17/46) de los pacientes. Se suspendió JEMPERLI para 2 pacientes, y ambos reiniciaron el tratamiento. Se requirió terapia de reemplazo de la hormona tiroidea en 45 de los 46 pacientes con hipotiroidismo.

Hipertiroidismo: JEMPERLI en combinación con carboplatino y paclitaxel: el hipertiroidismo se produjo en el 3.3% (8/241) de los pacientes que recibieron JEMPERLI en combinación con carboplatino y paclitaxel, incluidos los casos de grado 2 (2.9%) y de grado 3 (0.4%). El hipertiroidismo no ocasionó la suspensión de JEMPERLI y se resolvió en el 63% (5/8) de los pacientes. Se suspendió JEMPERLI para 1 paciente, quien reinició el tratamiento. Se requirió tratamiento antitiroideo para 2 de los 8 pacientes, mientras que se necesitaron corticosteroides sistémicos para 1 de los 8 pacientes con hipertiroidismo.

JEMPERLI como agente único: El hipertiroidismo se produjo en el 2.3 % (14/605) de los pacientes que recibieron JEMPERLI como agente único, incluidos los casos de grado 2 (2.1%) y grado 3 (0.2%). El hipertiroidismo no ocasionó la suspensión de JEMPERLI y se resolvió en el 71% (10/14) de los 14 pacientes. Se suspendió JEMPERLI para 2 pacientes, y ambos reiniciaron el tratamiento. Se requirió tratamiento antitiroideo en 10 de los 14 pacientes con hipertiroidismo.

Diabetes mellitus tipo 1, que puede presentarse con cetoacidosis diabética: JEMPERLI puede causar diabetes mellitus tipo 1, que puede presentarse con cetoacidosis diabética. Controle a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Inicie el tratamiento con insulina según las indicaciones clínicas. No administre JEMPERLI o suspéndalo de forma permanente según la gravedad de la reacción [*consulte Dosificación y administración (2.3)*].

JEMPERLI en combinación con carboplatino y paclitaxel: la diabetes mellitus tipo 1 (grado 3) se produjo en el 0.4% (1/241) de los pacientes que recibieron JEMPERLI en combinación con carboplatino y paclitaxel. La diabetes mellitus tipo 1 provocó la suspensión de JEMPERLI; el paciente reinició el tratamiento y necesitó terapia con insulina a largo plazo.

JEMPERLI como agente único: la diabetes mellitus tipo 1 se presentó en el 0.2% (1/605) de los pacientes que recibieron JEMPERLI como agente único, y el caso fue de grado 3. La diabetes mellitus tipo 1 no provocó la suspensión del tratamiento ni se resolvió.

Nefritis inmunomediada con disfunción renal

JEMPERLI puede causar nefritis inmunomediada, que puede ser mortal. La nefritis, incluida la nefritis tubulointersticial, se produjo en el 0.5% (3/605) de los pacientes que recibieron JEMPERLI, y todos los casos fueron de grado 2. La nefritis provocó la suspensión de JEMPERLI en 1 paciente (0.2%) y se resolvió en todos los pacientes. Se suspendió JEMPERLI para 1 paciente, quien reinició el tratamiento. Se necesitaron corticosteroides sistémicos en 2 de los 3 pacientes que tuvieron nefritis.

Reacciones dermatológicas adversas inmunomediadas

JEMPERLI puede causar erupción inmunomediada o dermatitis. La dermatitis ampollosa y exfoliativa, incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS, Stevens-Johnson syndrome), la necrólisis epidérmica tóxica (TEN, toxic epidermal necrolysis) y el síndrome de erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) ha ocurrido con anticuerpos bloqueantes de PD-1/PD-L1. Los emolientes tópicos o los corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar erupciones no exfoliativas de leves a moderadas. No administre JEMPERLI o suspéndalo de forma permanente según la gravedad de la reacción [*consulte Dosificación y administración (2.3)*].

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas se produjeron en <1% de los 605 pacientes que recibieron JEMPERLI o se informaron con el uso de otros anticuerpos bloqueantes de PD-1/PD-L1. Se han informado casos graves o mortales de algunas de estas reacciones adversas.

Sistema nervioso: meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico/miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa y neuropatía autoinmune.

Cardiovascular: miocarditis, pericarditis y vasculitis.

Ocular: uveítis, iritis y otras toxicidades inflamatorias oculares. Algunos casos se pueden relacionar con el desprendimiento de retina. Pueden presentarse varios grados de alteración visual, incluida la ceguera. Si la uveítis se presenta junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome similar al de Vogt-Koyanagi-Harada, ya que esto puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Gastrointestinal: pancreatitis, incluido el aumento en los niveles de amilasa en suero y lipasa, gastritis y duodenitis.

Tejido musculoesquelético y conjuntivo: miositis/polimiositis, rabdomiólisis y secuelas asociadas, incluidas insuficiencia renal, artritis y polimialgia reumática.

Endócrino: hipoparatiroidismo.

Otros (hematológico/inmunológico): anemia hemolítica autoinmune, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis histiocítica necrotizante (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, trombocitopenia inmune y rechazo de trasplante de órgano sólido, rechazo de otros trasplantes (incluido el injerto de córnea).

5.2 Reacciones relacionadas con la infusión

Se han informado reacciones graves o potencialmente mortales relacionadas con la infusión con los anticuerpos bloqueantes de PD-1/PD-L1. Las reacciones graves relacionadas con la infusión (grado 3) se produjeron en el 0.2% (1/605) de los pacientes que recibieron JEMPERLI. Todos los pacientes se recuperaron de las reacciones relacionadas con la infusión.

Controle a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión. Interrumpa JEMPERLI o reduzca la tasa de infusión, o bien suspenda JEMPERLI de forma permanente según la gravedad de la reacción [*consulte Dosificación y administración (2.3)*].

5.3 Complicaciones de un TCMH alogénico

Se pueden producir complicaciones mortales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alogénico antes o después de recibir tratamiento con un anticuerpo bloqueante de PD-1/PD-L1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen la enfermedad hiperaguda del injerto contra el huésped (EICH), la EICH aguda, la EICH crónica, la enfermedad venooclusiva hepática después de un acondicionamiento de intensidad reducida y el síndrome febril que requiere esteroides (sin causa infecciosa identificada). Estas complicaciones pueden presentarse a pesar de la terapia intermedia entre el bloqueo de PD-1/PD-L1 y el TCMH alogénico.

Siga de cerca a los pacientes para detectar complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenga de inmediato. Compare los beneficios y los riesgos del tratamiento con un anticuerpo bloqueante de PD-1/PD-L1 antes o después de un TCMH alogénico.

5.4 Toxicidad embrionofetal

Según su mecanismo de acción, JEMPERLI puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Según estudios en animales, la inhibición de la vía PD-L1/PD-1 puede aumentar el riesgo de rechazo inmunomediado del feto en desarrollo, lo que provocaría la muerte fetal. Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Recomiende a las mujeres en edad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces

durante el tratamiento con JEMPERLI y por, al menos, 4 meses después de la última dosis [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se encuentran descritas en otras partes del etiquetado:

- Reacciones adversas inmunomediadas graves y mortales [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Reacciones relacionadas con la infusión [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad descrita en las *Advertencias y precauciones* para el uso de JEMPERLI en combinación con carboplatino y paclitaxel se evaluó en 241 pacientes con cáncer endometrial (CE) primario avanzado o recurrente en el ensayo RUBY aleatorizado, doble ciego y controlado con un principio activo.

Además, la población de seguridad agrupada descrita en la sección *Advertencias y precauciones* refleja la exposición a JEMPERLI como agente único en 605 pacientes con tumores sólidos avanzados o recurrentes en el ensayo GARNET de múltiples cohortes, abierto y no aleatorizado en el que se inscribieron 314 pacientes con CE y 291 pacientes con tumores sólidos. JEMPERLI se administró por vía intravenosa en dosis de 500 mg cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de 1,000 mg cada 6 semanas hasta la evolución de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Entre los 605 pacientes, el 32% estuvo expuesto por >1 año y el 19% estuvo expuesto por >2 años.

CE primario recurrente o avanzado deficiente en la reparación de emparejamientos erróneos (dMMR) o alto grado de inestabilidad de microsatélites (MSI-H): JEMPERLI en combinación con carboplatino y paclitaxel

La seguridad de JEMPERLI en pacientes con CE primario recurrente o avanzado con dMMR/MSI-H se evaluó en RUBY [consulte *Estudios clínicos (14.1)*]. Los pacientes recibieron dosis de JEMPERLI de 500 mg (n = 52) o placebo (n = 65) en combinación con carboplatino y paclitaxel cada 3 semanas por 6 dosis, seguidas de dosis de JEMPERLI de 1,000 mg o placebo cada 6 semanas hasta la evolución de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Entre los 52 pacientes, el 56% estuvo expuesto por >1 año y el 31% estuvo expuesto por >2 años.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 13% de los pacientes que recibieron JEMPERLI en combinación con carboplatino y paclitaxel. La reacción adversa grave más frecuente fue la sepsis, incluida la urosepsis (6%). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 6% de los pacientes que recibieron JEMPERLI, incluidos shock séptico (3.8%) y mielosupresión (1.9%).

En los pacientes que recibieron JEMPERLI en combinación con carboplatino y paclitaxel, JEMPERLI se suspendió de forma permanente debido a las reacciones adversas en 8 pacientes (15%), con 1 caso (1.9%) de cada uno de los siguientes: erupción maculopapular, fatiga, deterioro general del estado físico, lesión hepática aguda, reacción relacionada con la infusión, queratitis, debilidad muscular y mielosupresión.

Las interrupciones de las dosis debido a una reacción adversa se produjeron en el 35% de los pacientes que recibieron JEMPERLI en combinación con carboplatino y paclitaxel. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis en el $\geq 5\%$ de los pacientes que recibieron JEMPERLI en combinación con carboplatino y paclitaxel fueron anemia, trombocitopenia, disminución del recuento de plaquetas, neuropatía periférica y sarpullido.

Las reacciones adversas más frecuentes, incluidas las anormalidades de laboratorio ($\geq 20\%$), fueron disminución de la hemoglobina, el recuento de leucocitos, las plaquetas, los linfocitos, los neutrófilos y el sodio; aumento de la glucosa, la fosfatasa alcalina, la aspartato aminotransferasa y la alanina aminotransferasa; sarpullido; diarrea; hipotiroidismo, e hipertensión.

En la Tabla 3, se resumen las reacciones adversas que se produjeron en $\geq 10\%$ de los pacientes con CE primario recurrente o avanzado con dMMR/MSI-H que recibieron JEMPERLI en combinación con carboplatino y paclitaxel en RUBY.

Tabla 3. Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en pacientes con cáncer endometrial con dMMR/MSI-H que recibieron JEMPERLI con carboplatino y paclitaxel en RUBY.

Reacción adversa	JEMPERLI con carboplatino y paclitaxel N = 52		Placebo con carboplatino y paclitaxel N = 65	
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
Piel y tejido subcutáneo				
Sarpullido ^a	42	8	20	0
Piel seca	12	0	8	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	40	1.9	31	0
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo ^b	23	0	6	0
Trastornos vasculares				
Hipertensión	21	10	11	6
General y sitio de la administración				
Pirexia	14	0	1.5	0

dMMR = deficiente en la reparación de emparejamientos erróneos; MSI-H = alto grado de inestabilidad de microsatélites.

Clasificado según los criterios terminológicos comunes para eventos adversos, versión 4.03

^a Incluye sarpullido, erupción maculopapular, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción pustular, exfoliación de la piel, erupción vulvovaginal y dermatitis ampollosa.

^b Incluye hipotiroidismo e hipotiroidismo inmunomediado.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes que se produjeron en $<10\%$ de los pacientes con CE primario recurrente o avanzado con dMMR/MSI-H que recibieron JEMPERLI en combinación con carboplatino y paclitaxel fueron las siguientes:

Trastornos endocrinos: hipertiroidismo y tiroiditis.

Trastornos oculares: queratitis.

Trastornos gastrointestinales: colitis y pancreatitis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: diabetes mellitus tipo 1.

Trastornos del sistema nervioso: encefalopatía.

En la Tabla 4, se resumen las anomalías de laboratorio en pacientes con CE primario recurrente o avanzado con dMMR/MSI-H que recibieron JEMPERLI en combinación con carboplatino y paclitaxel en RUBY.

Tabla 4. Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el inicio del estudio hasta el grado 3 o 4 que se produjeron en $\geq 10\%$ de los pacientes con cáncer endometrial con dMMR/MSI-H que recibieron JEMPERLI con carboplatino y paclitaxel en RUBY

Prueba de laboratorio	JEMPERLI con carboplatino y paclitaxel N = 52		Placebo con carboplatino y paclitaxel N = 65	
	Todos los grados ^a %	Grado 3 o 4 ^a %	Todos los grados ^a %	Grado 3 o 4 ^a %
Hematología				
Hemoglobina disminuida	77	17	86	25
Plaquetas disminuidas	54	10	57	12
Linfocitos disminuidos	52	13	51	25
Neutrófilos disminuidos	46	21	58	23
Recuento de glóbulos blancos disminuido	73	15	68	14
Química				
Glucosa elevada	50	13	54	11
Fosfatasa alcalina elevada ^b	48	6	26	0
Aspartato aminotransferasa elevada ^b	40	8	25	0
Alanina aminotransferasa elevada ^b	40	4	26	0
Electrolitos				
Sodio disminuido	29	12	26	5

dMMR = deficiente en la reparación de emparejamientos erróneos; MSI-H = alto grado de inestabilidad de microsatélites.

^a Consiste en la nueva aparición de una anormalidad de laboratorio o en el empeoramiento de una anormalidad de laboratorio presente en el inicio.

^b La fosfatasa alcalina elevada, la aspartato aminotransferasa elevada y la alanina aminotransferasa elevada empeoraron desde el inicio hasta el grado 3 o 4 en $< 10\%$ de los pacientes.

CE avanzado o recurrente con dMMR: JEMPERLI como agente único

La seguridad de JEMPERLI se evaluó en GARNET mediante 150 pacientes con CE recurrente o avanzado con dMMR que recibieron, al menos, 1 dosis de JEMPERLI [consulte Estudios clínicos (14.1)]. Los pacientes recibieron dosis de JEMPERLI de 500 mg cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de 1,000 mg cada 6 semanas, en forma de infusión intravenosa, hasta la evolución de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. No se consideraron elegibles los pacientes con una enfermedad autoinmune que requirió terapia sistémica dentro de los 2 años posteriores al tratamiento o una afección médica que requirió inmunosupresión. Entre los pacientes que recibieron JEMPERLI, el 41% estuvo expuesto por >1 año y el 23% estuvo expuesto por >2 años.

Se produjo una reacción adversa mortal en un paciente (0.7%) que recibió JEMPERLI, debido a una encefalitis inmunomediada y una infección del tracto urinario concurrentes.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 38% de los pacientes que recibieron JEMPERLI. Entre las reacciones adversas graves en >2% de los pacientes se incluyeron infección del tracto urinario (4%), sepsis (3.3%), lesión hepática aguda (2.7%) y dolor abdominal (2.7%).

JEMPERLI se suspendió de forma permanente debido a reacciones adversas en 15 (10%) pacientes, las cuales incluyeron transaminasa elevada, sepsis, bronquitis, neumonitis, sarpullido, prurito, pancreatitis, encefalitis y nefritis. Las interrupciones de las dosis debido a una reacción adversa se produjeron en el 28% de los pacientes que recibieron JEMPERLI. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de las dosis en >1% de los pacientes que recibieron JEMPERLI fueron anemia, diarrea, astenia, colitis, sepsis y neumonitis.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron fatiga/astenia, anemia, náuseas, diarrea, constipación, vómitos y sarpullido.

En la Tabla 5, se resumen las reacciones adversas que se produjeron en $\geq 10\%$ de los pacientes con CE con dMMR que recibieron JEMPERLI en GARNET.

Tabla 5. Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en pacientes con cáncer endometrial con dMMR que recibieron JEMPERLI en GARNET

Reacción adversa	JEMPERLI N = 150	
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
General y sitio de la administración		
Fatiga ^a	49	3.3
Pirexia	13	0
Sangre y sistema linfático		
Anemia ^b	35	18

Problemas gastrointestinales		
Náuseas	32	0.7
Diarrea	29	2.7
Estreñimiento	23	0.7
Vómitos	23	0.7
Piel y tejido subcutáneo		
Sarpullido ^c	21	0
Prurito	19	1.3
Infecciones		
Infección del tracto urinario	19	4
Metabolismo y nutrición		
Apetito disminuido	15	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	15	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia	10	0
Exploraciones complementarias		
Transaminasa elevada ^d	13	4
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo	11	0

dMMR = deficiente en la reparación de emparejamientos erróneos.

La toxicidad se calificó según los criterios terminológicos comunes para eventos adversos, versión 4.03

^a Incluye fatiga y astenia.

^b Incluye anemia, hemoglobina disminuida, déficit de hierro y anemia por déficit de hierro.

^c Incluye sarpullido, erupción maculopapular, erupción prurítica, eritema y penfigoide.

^d Incluye alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasa elevada e hipertransaminasemia.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <10% de los pacientes que recibieron JEMPERLI incluyeron las siguientes:

Trastornos endocrinos: hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hipofisitis.

Trastornos oculares: iridociclitis y uveítis.

Trastornos gastrointestinales: colitis, pancreatitis, enterocolitis y gastritis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: escalofríos.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: miositis y artritis inmunomediadas.

Trastornos del sistema nervioso: encefalitis.

Trastornos renales y urinarios: nefritis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial.

En la Tabla 6, se resumen las anomalías de laboratorio que empeoraron desde el inicio del estudio hasta el grado 3 o 4 en $\geq 1\%$ de los pacientes con CE con dMMR que recibieron JEMPERLI en GARNET.

Tabla 6. Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el inicio del estudio hasta el grado 3 o 4 que se produjeron en $\geq 1\%$ de los pacientes con cáncer endometrial con dMMR que recibieron JEMPERLI en GARNET

Prueba de laboratorio	JEMPERLI N = 150	
	Todos los grados ^a %	Grado 3 o 4 ^a %
Hematología		
Linfocitos disminuidos	46	15
Leucocitos disminuidos	21	2
Neutrófilos disminuidos	17	2.7
Química		
Albúmina disminuida	36	2.7
Creatinina elevada	33	3.4
Fosfatasa alcalina elevada	31	2.7
Aspartato aminotransferasa elevada	31	2
Alanina aminotransferasa elevada	25	4.7
Electrolitos		
Sodio disminuido	29	5
Magnesio disminuido	28	2
Potasio disminuido	22	2
Calcio elevado	8	2

^a Consiste en la nueva aparición de una anomalía de laboratorio o en el empeoramiento de una anomalía de laboratorio presente en el inicio.

Tumores sólidos avanzados o recurrentes con dMMR

La seguridad de JEMPERLI se investigó en 267 pacientes con tumores sólidos recurrentes o avanzados con dMMR en GARNET [consulte Estudios clínicos (14.2)]. Los pacientes recibieron dosis de JEMPERLI de 500 mg cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de 1,000 mg cada 6 semanas, en forma de infusión intravenosa, hasta la evolución de la enfermedad o una

toxicidad inaceptable. No se consideraron elegibles los pacientes con una enfermedad autoinmune que requirió terapia sistémica dentro de los 2 años posteriores al tratamiento o una afección médica que requirió inmunosupresión. La mediana de duración de la exposición a JEMPERLI fue de 25 semanas (rango: de 1 a 139 semanas).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 34% de los pacientes que recibieron JEMPERLI. Las reacciones adversas graves en >2% de los pacientes incluyeron dolor abdominal (3.7%), sepsis (2.6%) y lesión hepática aguda (2.2%). Se produjo una reacción adversa mortal en 1 paciente que recibió JEMPERLI debido a un fallo respiratorio.

JEMPERLI se suspendió de forma permanente debido a reacciones adversas en el 9% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente ($\geq 1\%$) que generó la suspensión fue la alanina aminotransferasa elevada (1.1%).

Las interrupciones de las dosis debido a una reacción adversa se produjeron en el 23% de los pacientes que recibieron JEMPERLI. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de las dosis en $\geq 1\%$ de los pacientes que recibieron JEMPERLI fueron anemia, neumonitis, diarrea, insuficiencia suprarrenal, alanina aminotransferasa elevada y aspartato aminotransferasa elevada.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron fatiga/astenia, anemia, diarrea y náuseas.

En la Tabla 7, se resumen las reacciones adversas que se produjeron en $\geq 10\%$ de los pacientes con tumores sólidos recurrentes o avanzados con dMMR en GARNET.

Tabla 7. Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en pacientes con tumores sólidos recurrentes o avanzados con dMMR en GARNET

Reacción adversa	JEMPERLI N = 267	
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
General y sitio de la administración		
Fatiga ^a	42	3.4
Pirexia	12	0
Sangre y sistema linfático		
Anemia ^b	30	11
Problemas gastrointestinales		
Diarrea	25	1.5
Náuseas	22	0.4
Vómitos	17	1.5
Estreñimiento	16	0.4
Piel y tejido subcutáneo		
Prurito	15	0.4
Sarpullido ^c	14	0.4

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	13	0
Metabolismo y nutrición		
Apetito disminuido	12	0.4
Exploraciones complementarias		
Transaminasa elevada ^d	12	3

dMMR = deficiente en la reparación de emparejamientos erróneos.

La toxicidad se calificó según los criterios terminológicos comunes para eventos adversos, versión 4.03

^a Incluye fatiga y astenia.

^b Incluye anemia, hemoglobina disminuida, déficit de hierro y anemia por déficit de hierro.

^c Incluye sarpullido, erupción maculopapular, erupción macular, erupción eritematosa, erupción papular, eritema, erupción cutánea toxica y penfigoide.

^d Incluye alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasa elevada e hipertransaminasemia.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <10% de los pacientes que recibieron JEMPERLI incluyeron las siguientes:

Trastornos endocrinos: hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis y tiroiditis autoinmune.

Trastornos oculares: uveítis.

Trastornos gastrointestinales: colitis, enterocolitis, enterocolitis hemorrágica, pancreatitis y pancreatitis aguda.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: escalofríos.

Lesión traumática, intoxicación y complicaciones relacionadas con procedimientos: reacción relacionada con la infusión.

Trastornos hepato biliares: lesión hepatocelular.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia.

Trastornos renales y urinarios: nefritis y nefritis tubulointersticial.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial.

En la Tabla 8, se resumen las anomalías de laboratorio que empeoraron desde el inicio del estudio hasta el grado 3 o 4 en $\geq 1\%$ de los pacientes con tumores sólidos recurrentes o avanzados con dMMR en GARNET.

Tabla 8. Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el inicio del estudio hasta el grado 3 o 4 en $\geq 1\%$ de los pacientes con tumores sólidos recurrentes o avanzados con dMMR en GARNET

Prueba de laboratorio	JEMPERLI N = 267	
	Todos los grados ^a %	Grado 3 o 4 ^a %
Hematología		
Linfocitos disminuidos	33	7
Leucocitos disminuidos	18	1.1
Neutrófilos disminuidos	12	1.5
Química		
Albúmina disminuida	26	2.2
Fosfatasa alcalina elevada	26	3.4
Aspartato aminotransferasa elevada	26	1.5
Alanina aminotransferasa elevada	22	1.9
Creatinina elevada	21	1.1
Bilirrubina total elevada	7	1.5
Electrolitos		
Sodio disminuido	21	4.9
Magnesio disminuido	16	1.1
Potasio disminuido	14	1.1
Potasio elevado	14	1.1
Calcio elevado	6	1.1
Magnesio elevado	4.1	1.5
Calcio disminuido	2.6	1.5

dMMR = deficiente en la reparación de emparejamientos erróneos.

^a Consiste en la nueva aparición de una anormalidad de laboratorio o en el empeoramiento de una anormalidad de laboratorio presente en el inicio.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Según su mecanismo de acción, JEMPERLI puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [*consulte Farmacología clínica (12.1)*]. No hay datos disponibles sobre el uso de JEMPERLI en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado que la inhibición de la vía PD-L1/PD-1 puede aumentar el riesgo de rechazo inmunomediado del feto en desarrollo, lo que provocaría la muerte fetal (*consulte Datos*).

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG4 humanas (IgG4) atraviesan la placenta y, por lo tanto, dostarlimab-gxly puede transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Informe a las mujeres sobre el riesgo potencial para los fetos.

En la población general de EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales: No se llevaron a cabo estudios sobre la reproducción animal con JEMPERLI para evaluar su efecto en la reproducción y el desarrollo fetal. Una función esencial de la vía PD-L1/PD-1 es preservar el embarazo, ya que controla la tolerancia inmunológica materna hacia el feto. En modelos murinos de embarazo, se ha demostrado que el bloqueo de la señalización PD-L1 afecta la tolerancia hacia el feto y aumenta la pérdida fetal. Por lo tanto, los riesgos potenciales de administrar JEMPERLI durante el embarazo incluyen el aumento de las tasas de abortos y los partos de fetos muertos. Como se informa en la bibliografía, no se presentaron malformaciones relacionadas con el bloqueo de la señalización PD-1/PD-L1 en las crías de estos animales. Sin embargo, se detectaron trastornos inmunomediados en ratones con los receptores PD-1 y PD-L1 bloqueados. Según su mecanismo de acción, la exposición fetal a dostarlimab-gxly puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos inmunomediados o alteración de la respuesta inmunológica normal.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No existe información relacionada con la presencia de dostarlimab-gxly en la leche materna ni sus efectos en el lactante o en la producción de leche. Se sabe que la IgG materna está presente en la leche humana. Se desconocen los efectos de la exposición gastrointestinal local y de la exposición sistémica limitada a JEMPERLI en el lactante. Debido a las posibles reacciones adversas graves en el lactante, recomiende a las mujeres no amamantar durante el tratamiento y por, al menos, 4 meses después de la última dosis de JEMPERLI.

8.3 Hombres y mujeres en edad reproductiva

JEMPERLI puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Pruebas de embarazo

Antes de iniciar el tratamiento con JEMPERLI, verifique que las mujeres en edad reproductiva no estén embarazadas [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Anticoncepción

Mujeres: recomiende a las mujeres en edad reproductiva que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con JEMPERLI y por, al menos, 4 meses después de la última dosis.

8.4 Uso pediátrico

No se estableció la seguridad y la eficacia de JEMPERLI en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

En combinación con carboplatino y paclitaxel

De los 241 pacientes que recibieron tratamiento con JEMPERLI en RUBY, el 52.3% tenía menos de 65 años, el 36.5% tenía de 65 a 75 años, y el 11.2% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes.

Como agente único

De los 605 pacientes que recibieron tratamiento con JEMPERLI en GARNET, el 51.6% tenía menos de 65 años, el 36.9% tenía de 65 a 75 años, y el 11.5% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

Dostarlimab-gxly es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG₄ que bloquea el receptor de muerte programada-1 (PD-1). Dostarlimab-gxly se produce en células de ovario de hámsteres chinos y tiene un peso molecular estimado de, aproximadamente, 144 kDa.

La inyección JEMPERLI (dostarlimab-gxly) es una solución estéril, de transparente a ligeramente opalescente, entre incolora y amarilla, esencialmente libre de partículas visibles. Se suministra en viales de dosis única.

Cada vial contiene 500 mg de JEMPERLI en 10 ml de solución con un pH de 6. Cada ml de la solución contiene 50 mg de dostarlimab-gxly, ácido cítrico monohidrato (0.48 mg), clorhidrato de L-arginina (21.07 mg), polisorbato 80 (0.2 mg), cloruro de sodio (1.81 mg), citrato de trisodio dihidrato (6.68 mg) y agua para inyección, USP.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La unión de los ligandos PD-1, PD-L1 y PD-L2, al receptor de PD-1 que se encuentra en las células T inhibe la proliferación de dichas células y la producción de citocina. La regulación positiva de los ligandos PD-1 se produce en algunos tumores, y la señalización a través de esta vía puede favorecer la inhibición de la vigilancia inmunológica de las células T activas de los

tumores. Dostarlimab-gxly es un anticuerpo monoclonal humanizado del isotipo IgG4 que se une al receptor de PD-1 y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2, lo que libera la inhibición mediada por vía PD-1 de la respuesta inmune, incluida la respuesta inmune antitumoral. En modelos de tumores singénicos de ratones, el bloqueo de la actividad PD-1 generó una disminución del crecimiento del tumor.

12.2 Farmacodinámica

No se caracterizó completamente la relación entre la exposición-respuesta y la evolución temporal de la respuesta farmacodinámica para la seguridad y eficacia de dostarlimab-gxly.

Dostarlimab-gxly proporciona un compromiso objetivo sostenido medido por la unión directa de PD-1 y la estimulación de la producción de IL-2 durante todo el intervalo de administración con la dosis recomendada.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de dostarlimab-gxly como agente único y en combinación con carboplatino y paclitaxel se evaluó mediante el análisis de la población PK en pacientes con varios tumores sólidos, incluidos 546 pacientes con CE. La $C_{m\acute{a}x}$ promedio, el AUC_{0-inf} y el AUC_{0-tau} aumentaron proporcionalmente a lo largo del intervalo de dosis de 1 a 10 mg/kg. La media de la $C_{m\acute{a}x}$ promedio y el ABC_{0-tau} del ciclo 1 (coeficiente de variación [%CV]) de dostarlimab-gxly como agente único fueron de 171 mcg/ml (20%) y 35,730 mcg*h/ml (20%) en la dosis de 500 mg una vez cada 3 semanas y de 309 mcg/ml (31%) y 95,820 mcg*h/ml (29%) en la dosis de 1,000 mg cada 6 semanas, respectivamente. Las exposiciones de dostarlimab-gxly administrado en combinación con carboplatino y paclitaxel y como agente único son comparables.

Distribución

El volumen promedio (%CV) de la distribución de dostarlimab-gxly en estado estacionario es de, aproximadamente, 5.8 l (15%).

Eliminación

La vida media de eliminación terminal promedio de dostarlimab-gxly en estado estacionario es de 23.5 días y su depuración promedio (%CV) es de 0.007 l/h (30%) en estado estacionario.

Metabolismo: Se espera que las vías catabólicas conviertan el dostarlimab-gxly en pequeños péptidos y aminoácidos.

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de dostarlimab-gxly en función de la edad (24 a 86 años), el sexo, la raza/etnia (75% blancos, 2% asiáticos y 5% afroamericanos), el tipo de tumor y el deterioro renal basado en el aclaramiento de creatinina estimado y el deterioro hepático leve (bilirrubina total [TB, total bilirubin] > ULN a 1.5 veces el ULN o aspartato aminotransferasa [AST, aspartate aminotransferase] > ULN) a moderado (TB >1.5 a 3 veces el ULN y cualquier AST).

Estudios de interacción medicamentosa

La exposición a dostarlimab cuando se administró en combinación con carboplatino y paclitaxel fue comparable a la exposición al agente único y no hubo evidencias para sugerir un cambio clínicamente relevante en la depuración de dostarlimab-gxly con el tiempo en pacientes con cáncer endometrial recurrente o avanzado.

12.6 Inmunogenicidad

La incidencia observada de los anticuerpos antifármacos depende mayormente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden hacer comparaciones significativas entre la incidencia de los anticuerpos antifármacos en los estudios que se describen a continuación y la incidencia de los anticuerpos antifármacos en otros estudios, incluidos los de JEMPERLI o los de otros productos de dostarlimab-gxly.

La inmunogenicidad de dostarlimab-gxly se evaluó en RUBY con una dosis de 500 mg cada 3 semanas por 6 dosis, seguido de 1,000 mg cada 6 semanas a partir de ahí. No se formaron anticuerpos antifármacos ni anticuerpos neutralizantes asociados con el tratamiento en 225 pacientes que recibieron la dosis recomendada de JEMPERLI.

La inmunogenicidad de dostarlimab-gxly se evaluó en GARNET a una dosis de 500 mg cada 3 semanas por 4 dosis seguido de 1,000 mg cada 6 semanas a partir de ahí. Se detectaron anticuerpos antifármacos emergentes del tratamiento contra dostarlimab-gxly en el 2.1% (8/384) de los pacientes que recibieron JEMPERLI según la dosificación recomendada. Se detectaron anticuerpos neutralizadores en el 1% (4/384) de los pacientes.

Debido a que solo una pequeña cantidad de pacientes desarrollaron anticuerpos antifármacos (ADA, Anti-Drug Antibodies), el efecto de la inmunogenicidad con respecto a la eficacia y la seguridad de dostarlimab-gxly no es concluyente.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se llevaron a cabo estudios para evaluar el potencial de carcinogenicidad o genotoxicidad de dostarlimab-gxly.

No se llevaron a cabo estudios de fertilidad con dostarlimab-gxly. En estudios toxicológicos de dosis repetidas de 1 y 3 meses en monos, no se observaron efectos notables en los órganos reproductores masculinos y femeninos. Sin embargo, muchos de los animales de estos estudios no habían adquirido la madurez sexual.

13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

En modelos de animales, la inhibición de la señalización de PD-L1/PD-1 aumentó la gravedad de algunas infecciones y potenció las respuestas inflamatorias. Los ratones con genes inactivados PD-1 infectados por *Mycobacterium tuberculosis* presentan una supervivencia notablemente

menor que los controles de tipo natural. Esto se relaciona con un aumento de la proliferación bacteriana y de las respuestas inflamatorias en estos animales. También se demostró que el bloqueo de PD-1 mediante un anticuerpo anti-PD-1 en primates exacerbaba la infección por *M. tuberculosis* en macacos Rhesus. Los ratones knockout PD-L1 y PD-1, y los ratones que reciben anticuerpos bloqueantes de PD-L1 también demostraron una menor supervivencia luego de la infección con el virus de la coriomeningitis linfocítica.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Cáncer endometrial

En combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento del cáncer endometrial primario avanzado o recurrente con dMMR o MSI-H

La eficacia de JEMPERLI en combinación con carboplatino y paclitaxel, seguida de JEMPERLI como agente único, se evaluó en RUBY (NCT03981796), un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo. La eficacia se evaluó en un subgrupo especificado previamente de 122 pacientes con cáncer endometrial primario avanzado o recurrente con dMMR/MSI-H. La identificación del estado del tumor con dMMR/MSI-H se determinó de forma prospectiva basándose en ensayos de pruebas locales (IHC, PCR o NGS) o pruebas centrales (IHC) mediante el VENTANA MMR RxDx Panel cuando no se disponía de un resultado local.

En el ensayo participaron pacientes con enfermedad primaria en estadio III o estadio IV (según la clasificación por estadios de la FIGO), incluidos pacientes en estadio IIIA a IIIC1 con enfermedad evaluable o medible, pacientes en estadio IIIC1 con carcinosarcoma, histología de células claras, serosas o mixtas independientemente de la presencia de enfermedad medible, enfermedad en estadio IIIC2 o estadio IV independientemente de la presencia de enfermedad medible. El ensayo también incluyó a pacientes con enfermedad recurrente inicial con un bajo potencial de curación mediante radioterapia o cirugía sola o en combinación, incluidos pacientes que no habían recibido tratamiento anticanceroso sistémico o que habían recibido tratamiento anticanceroso sistémico previo neoadyuvante/adyuvante y habían sufrido una recaída o una evolución de la enfermedad ≥ 6 meses después de finalizar el tratamiento.

Los pacientes se asignaron de forma aleatoria (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- JEMPERLI 500 mg, carboplatino AUC 5 mg/ml/min, paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo de 21 días por 6 dosis, seguido de JEMPERLI 1,000 mg por vía intravenosa cada 6 semanas. JEMPERLI se administró antes de la quimioterapia el día 1.
- Placebo, carboplatino AUC 5 mg/ml/min, paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo de 21 días por 6 dosis, seguido de placebo por vía intravenosa cada 6 semanas.

La aleatorización se estratificó según el estado MMR/MSI, la radioterapia pélvica externa previa y el estado de la enfermedad (recurrente, estadio primario III o estadio primario IV). El tratamiento con JEMPERLI continuó hasta la evolución de la enfermedad, la toxicidad inaceptable o un máximo de 3 años. Se permitió la administración de JEMPERLI después de la evolución de la enfermedad definida según los criterios RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico.

La evaluación del estado del tumor se llevó a cabo cada 6 semanas hasta la semana 25, cada 9 semanas hasta la semana 52 y cada 12 semanas a partir de entonces. En el subgrupo de dMMR/MSI-H, el principal criterio de valoración de la eficacia fue la supervivencia libre de progresión (PFS, progression-free survival) que evaluó el investigador mediante los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST v 1.1). Entre otros criterios de valoración de la eficacia se incluyeron la supervivencia global (OS, Overall Survival), la tasa de respuesta objetiva (ORR, Objective Response Rate) y la duración de la respuesta (DOR, Duration of Response). Los principales criterios de valoración de la eficacia para la población general fueron la PFS evaluada por el investigador mediante los criterios RECIST v 1.1 y la OS, con criterios de valoración de la eficacia adicionales de ORR y DOR.

Las características iniciales de los 122 pacientes evaluados fueron las siguientes: mediana de edad de 65 años (50% de 65 años o mayores); 83% blancos, 9% negros, 3% asiáticos; escala de valoración del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) del 0 (57%) o 1 (43%); y estadio primario III (22%); estadio primario IV (28%) y cáncer endometrial recurrente (50%).

Los resultados de la eficacia se presentan en la Tabla 9 y la Figura 1. Los datos de supervivencia global en esta subpoblación fueron inmaduros, con un 27% de muertes.

Tabla 9. Resultados de eficacia de la población con cáncer endometrial con dMMR/MSI-H en RUBY

Criterio de valoración	JEMPERLI con carboplatino y paclitaxel N = 60	Placebo con carboplatino y paclitaxel N = 62
Supervivencia libre de progresión (PFS)		
Cantidad (%) de pacientes que presentaron un acontecimiento	23 (38.3)	47 (75.8)
Mediana en meses (IC del 95%) ^a	30.3 (11.8, NA)	7.7 (5.6, 9.7)
Índice de riesgos (IC del 95%) ^b	0.29 (0.17, 0.50)	
Valor de p ^a	<0.0001	
Tasa de respuesta objetiva (ORR)^c		
Cantidad de participantes con enfermedad medible al inicio (n)	42	45
ORR, n (%) (IC del 95%)	31 (73.8) (58.0, 86.1)	28 (62.2) (46.5, 76.2)
Tasa de remisión completa, n (%)	11 (26.2)	5 (11.1)
Tasa de remisión parcial, n (%)	20 (47.6)	23 (51.1)
Duración de la respuesta (DOR)^{c, d}		
Cantidad de pacientes que mostraron una respuesta	31	28
Mediana en meses (intervalo)	NA (3.4, 28.3+)	5.4 (2.7, 27.2+)
Pacientes con duración >12 meses, n (%)	19 (61.3)	4 (14.3)

dMMR = deficiente en la reparación de emparejamientos erróneos; MSI-H = alto grado de inestabilidad de microsatélites; NA = No alcanzado; + = en curso en la última evaluación.

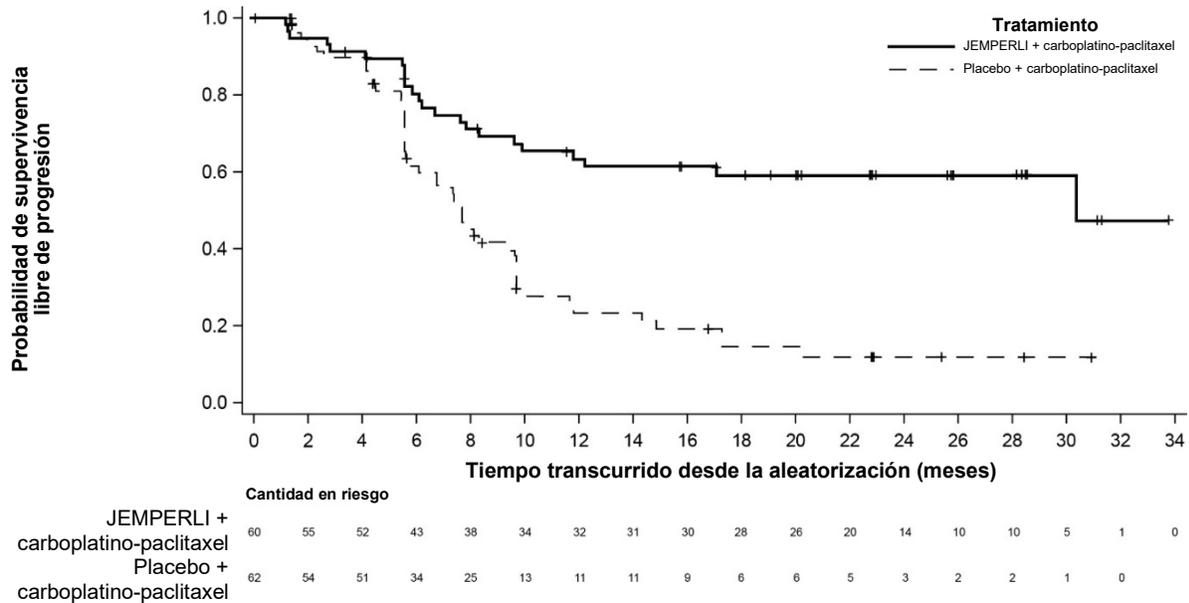
^a El valor p unilateral basado en la prueba de rango logarítmico estratificada fue significativo desde el punto de vista estadístico.

^b Basado en un modelo de regresión de Cox estratificado.

^c Respuestas confirmadas evaluadas por el investigador según los criterios RECIST v1.1.

^d Para pacientes con una remisión parcial o completa.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer endometrial con dMMR/MSI-H en RUBY



Como agente único para el tratamiento del cáncer endometrial recurrente o avanzado con dMMR

La eficacia de JEMPERLI como agente único se evaluó en el ensayo GARNET (NCT02715284), un ensayo multicéntrico, de múltiples cohortes y abierto que se llevó a cabo en pacientes con tumores sólidos avanzados. La población de eficacia consistió en una cohorte de 141 pacientes con cáncer endometrial recurrente o avanzado con dMMR que había evolucionado durante el tratamiento o después del mismo con un régimen con platino. Se excluyeron del ensayo a los pacientes con tratamiento previo con anticuerpos bloqueantes de PD-1/PD-L1 u otra terapia con inhibidores de puntos de control inmunitarios y a los pacientes con enfermedad autoinmune que requirieron terapia sistémica con agentes inmunosupresores en los últimos 2 años.

Los pacientes recibieron JEMPERLI 500 mg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis seguido de 1,000 mg por vía intravenosa cada 6 semanas. El tratamiento continuó hasta la evolución de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. Los principales criterios de valoración de la eficacia fueron la ORR y la DOR evaluadas por BICR según los criterios RECIST v 1.1.

Las características iniciales fueron las siguientes: mediana de edad de 65 años (53% de 65 años o mayores); 77% blancos, 4% asiáticos, 3% negros, 4% hispanos o latinos; y escala de valoración del Grupo Oncológico Cooperativo del Este de 0 (38%) o 1 (62%).

La histología más frecuente fue carcinoma endometriode de tipo 1 (65%), endometriode de grado 3 (15%), seguido de histología serosa (5%), mixta (5%) y no diferenciada (2.8%).

Todos los pacientes con cáncer endometrial con dMMR habían recibido tratamiento contra el cáncer previamente. El 89% de los pacientes habían sido sometidos a una cirugía contra el cáncer previamente y el 71% había recibido radioterapia contra el cáncer previamente. El 63% de los

pacientes tenían una línea previa de tratamiento contra el cáncer y el 37% tenían dos o más líneas previas de tratamiento. Cuarenta y ocho pacientes (34%) recibieron tratamiento solo en el entorno neoadyuvante o adyuvante antes de participar en el estudio.

El estado del tumor dMMR se confirmó de forma retrospectiva mediante el ensayo VENTANA MMR RxDx Panel.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10. Resultados de eficacia de la población con cáncer endometrial con dMMR en GARNET

Criterio de valoración	JEMPERLI N = 141
Tasa global de respuesta ^a	
ORR (IC del 95%)	45.4% (37.0, 54.0)
Tasa de remisión completa	15.6%
Tasa de remisión parcial	29.8%
Duración de la respuesta ^b	
Mediana en meses (intervalo)	No alcanzada (1.2+, 52.8+)
Pacientes con duración ≥12 meses	85.9%
Pacientes con duración >24 meses	54.7%

dMMR = deficiente en la reparación de emparejamientos erróneos; + = en curso en la última evaluación.

^a Basado en una respuesta confirmada por un comité de revisión central independiente con enmascaramiento.

^b La mediana del período de seguimiento para la duración de la respuesta fue de 27.9 meses medidos desde el momento de la primera respuesta.

14.2 Tumores sólidos avanzados o recurrentes deficientes en la reparación de emparejamientos erróneos

La eficacia de JEMPERLI como agente único se evaluó en el ensayo GARNET (NCT02715284), un ensayo no aleatorizado, multicéntrico, abierto y de múltiples cohortes. La población de eficacia consistió en una cohorte de 209 pacientes con tumores sólidos recurrentes o avanzados con dMMR que evolucionaron después de la terapia sistémica y no tenían opciones de tratamiento alternativas satisfactorias. Los pacientes con cáncer endometrial con dMMR debían haber progresado durante el tratamiento o después del mismo con un régimen con platino. Los pacientes con cáncer colorrectal con dMMR debían haber progresado después del tratamiento o debían haber sido intolerantes a fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

Se excluyeron del ensayo a los pacientes con tratamiento previo con anticuerpos bloqueantes de PD-1/PD-L1 u otra terapia con inhibidores de puntos de control inmunitarios y a los pacientes con enfermedad autoinmune que requirieron terapia sistémica con agentes inmunosupresores en los últimos 2 años.

Los pacientes recibieron JEMPERLI 500 mg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis seguido de 1,000 mg por vía intravenosa cada 6 semanas. El tratamiento continuó hasta la evolución de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

Los principales criterios de valoración de la eficacia fueron la ORR y la DOR según lo determinó un BICR en función de los criterios RECIST v 1.1.

Las características iniciales eran las siguientes: mujeres (77%); mediana de edad de 63 años (47% de 65 años o mayores); 63% blancos, 3% asiáticos, 2% negros; y escala de valoración del Grupo Oncológico Cooperativo del Este de 0 (39%) o 1 (61%).

En el momento de ingreso al ensayo, el 97.2% de los pacientes (103/106) con tumores sólidos con dMMR no endometriales tenían enfermedad en estadio IV, y el 68.0% (70/103) de los pacientes con tumores endometriales con dMMR tenían enfermedad en estadio IV según la clasificación de la FIGO.

Aproximadamente, el 43% de los pacientes había recibido una línea previa de tratamiento sistémico contra el cáncer, el 36% había recibido dos líneas previas y el 21% había recibido tres o más líneas previas.

El estado del tumor dMMR se confirmó de forma retrospectiva mediante el ensayo VENTANA MMR RxDx Panel.

Los resultados de eficacia se presentan en las Tablas 11 y 12.

Tabla 11. Resultados de eficacia de tumores sólidos recurrentes o avanzados con dMMR en GARNET

Criterio de valoración	JEMPERLI N = 209
Tasa global de respuesta ^a	
ORR (IC del 95%)	41.6% (34.9, 48.6)
Tasa de remisión completa	9.1%
Tasa de remisión parcial	32.5%
Duración de la respuesta ^b	
Mediana en meses	34.7
(intervalo)	2.6, 35.8+
Pacientes con duración \geq 6 meses	95.4%

dMMR = deficiente en la reparación de emparejamientos erróneos; + = en curso en la última evaluación.

^a Basado en una respuesta confirmada por un comité de revisión central independiente con enmascaramiento.

^b La mediana del período de seguimiento para la duración de la respuesta fue de 17.5 meses medidos desde el momento de la primera respuesta.

Tabla 12. Resultados de eficacia de los tipos de tumor con dMMR en GARNET

Tipo de tumor	Pacientes n.º	ORR (según RECIST v 1.1)		DOR
		n (%)	IC del 95% ^a	Intervalo (meses)
CE	103	46 (44.7)	(34.9, 54.8)	2.6, 35.8+
Sin CE	106	41 (38.7)	(29.4, 48.6)	5.6, 30.1+
CRC	69	25 (36.2)	(25.0, 48.7)	5.6, 30.1+
Cáncer del intestino delgado	12	4 (33.3)	(9.9, 65.1)	11.1+, 28.0+
Cánceres gástricos	8	3 (37.5)	(8.5, 75.5)	8.4+, 17.5
Carcinoma pancreático	4	0 (0.0)	(0.0, 60.2)	ND
Neoplasia biliar	2	CR, CR	ND	8.4+, 13.5+
Cáncer del hígado	2	PR, PD	ND	13.8+
Cáncer ovárico	2	PR, SD	ND	25.1+
Cortical suprarrenal	1	PR	ND	19.5+
Cáncer de mama	1	CR	ND	16.8+
Cáncer de esófago	1	PD	ND	ND
Neoplasia genital maligna femenina	1	PR	ND	22.2+
Pleural	1	PR	ND	15.2+
Carcinoma de células renales	1	SD	ND	ND
Origen desconocido	1	PR	ND	20.4+

dMMR = deficiente en la reparación de emparejamientos erróneos; ORR = tasa global de respuesta; DOR = duración de la respuesta; CE = cáncer endometrial; CRC = cáncer colorrectal; PR = remisión parcial; PD = enfermedad progresiva; CR = remisión completa; SD = enfermedad estable; + = en curso en la última evaluación.

^a IC del 95% exacto y bilateral para proporción binomial.

16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

JEMPERLI (dostarlimab-gxly) inyectable es una solución transparente a ligeramente opalescente, entre incolora y amarilla, que se presenta en una caja que contiene un vial de dosis única de 500 mg/10 ml (50 mg/ml) (NDC 0173-0898-03).

Almacene el vial refrigerado a entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F) en la caja original para protegerlo de la luz. No lo congele ni agite.

17 INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea la información para el paciente aprobada por la FDA (Guía del medicamento).

Reacciones adversas inmunomediadas

Informe a los pacientes sobre el riesgo de reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o mortales. Las mismas pueden ocurrir después de la interrupción del tratamiento y pueden requerir corticosteroides u otro tratamiento. También pueden requerir que interrumpa o suspenda la administración de JEMPERLI. Estas reacciones pueden incluir:

- Neumonitis: indíqueles a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica si presentan episodios nuevos de tos, dolor en el pecho o dificultad para respirar o un empeoramiento de estos [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Colitis: indíqueles a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica si presentan diarrea o dolor abdominal intenso [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Hepatitis: indíqueles a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica si presentan ictericia, náuseas o vómitos intensos o facilidad para la aparición de moretones o hemorragias [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Endocrinopatías inmunomediadas: indíqueles a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica si presentan signos o síntomas de hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis o diabetes mellitus tipo 1 [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Nefritis: indíqueles a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica si presentan signos o síntomas de nefritis [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Reacciones cutáneas graves: indíqueles a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica si presentan cualquier signo o síntoma de reacciones cutáneas graves, SJS, TEN o DRESS [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Otras reacciones adversas inmunomediadas:
 - Indíqueles a los pacientes que se pueden producir reacciones adversas inmunomediadas y que estas pueden afectar a cualquier sistema de órganos, y que deben comunicarse de inmediato con su proveedor de atención médica ante cualquier signo o síntoma nuevo [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
 - Advierta a los pacientes sobre el riesgo de rechazo de trasplante de órgano sólido e indíqueles que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica si presentan signos o síntomas de rechazo de trasplante de órgano [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Reacciones relacionadas con la infusión

- Indíqueles a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica si presentan signos o síntomas de reacciones relacionadas con la infusión [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

Complicaciones de un TCMH alogénico

- Advierta a los pacientes sobre el riesgo de complicaciones posteriores al trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

Toxicidad embriofetal

- Advíértales a las mujeres en edad reproductiva sobre el posible riesgo para el feto e infórmeles que deben comunicarle a su proveedor de atención médica sobre un embarazo confirmado o una sospecha de embarazo [*consulte Advertencias y precauciones (5.4), Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].
- Indíqueles a las mujeres en edad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con JEMPERLI y por, al menos, 4 meses después de la última dosis [*consulte Advertencias y precauciones (5.4), Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

Lactancia

- Indíqueles a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con JEMPERLI ni durante 4 meses después de la última dosis [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Las marcas comerciales son propiedad del grupo de empresas de GSK o tienen licencia para ello.

Fabricado por
GlaxoSmithKline LLC
Philadelphia, PA 19104
Licencia de EE. UU. n.º 1727

Distribuido por



GlaxoSmithKline
Durham, NC 27701

©2024 Grupo de empresas de GSK o su licenciante.

JMP:6PI

AL FARMACÉUTICO: SEPARE AQUÍ Y ENTREGUE EL FOLLETO AL PACIENTE

GUÍA DEL MEDICAMENTO

JEMPERLI (jem-PER-li)

(dostarlimab-gxly)

inyección

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre JEMPERLI?

JEMPERLI es un medicamento que puede tratar ciertos tipos de cáncer actuando sobre el sistema inmunitario. JEMPERLI puede hacer que su sistema inmunitario ataque a los órganos y tejidos normales de cualquier zona de su cuerpo y puede afectar a su funcionamiento. En ocasiones, estos problemas pueden llegar a ser graves o potencialmente mortales y provocar la muerte. Puede experimentar más de uno de estos problemas al mismo tiempo. Estos problemas pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento o incluso después de haberlo finalizado.

Llame o acuda de inmediato a su proveedor de atención médica si presenta signos o síntomas nuevos o un empeoramiento de estos, incluidos los siguientes:

Problemas en los pulmones.

- Tos
- Dificultad para respirar
- Dolor en el pecho

Problemas intestinales.

- Diarrea o más deposiciones de lo habitual
- Heces negras, alquitranadas, pegajosas o con sangre o mucosidad
- Dolor o sensibilidad intensos en la zona del estómago (abdomen)

Problemas en el hígado.

- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos
- Náuseas o vómitos intensos
- Dolor en el lado derecho de la zona del estómago (abdomen)
- Orina oscura (color té)
- Sangrado o aparición de moretones con más facilidad de lo habitual

Problemas de las glándulas hormonales.

- Dolores de cabeza que no desaparecen o son poco habituales Dolores de cabeza
- Sensibilidad de los ojos a la luz
- Problemas de la vista
- Ritmo cardíaco acelerado
- Aumento de la sudoración
- Cansancio extremo
- Aumento o pérdida de peso
- Más hambre o sed de lo habitual
- Orinar con más frecuencia de lo habitual
- Pérdida de cabello
- Sensación de frío
- Estreñimiento
- Aumento de la gravedad de la voz
- Mareos o desmayos
- Cambios en el estado de ánimo o en el comportamiento, como disminución del deseo sexual, irritabilidad u olvidos

Problemas renales.

- Cambios en la cantidad o el color de la orina
- Sangre en la orina
- Hinchazón de los tobillos
- Pérdida del apetito

Problemas de la piel.

- Sarpullido
- Picazón
- Llagas o úlceras dolorosas en la boca o en la nariz, garganta o zona genital

- Formación de ampollas o descamación de la piel
- Fiebre o síntomas gripales
- Ganglios linfáticos hinchados

También se pueden producir problemas en otros órganos y tejidos. Estos no son todos los signos y síntomas de los problemas del sistema inmunitario que pueden aparecer con JEMPERLI. Llame o acuda de inmediato a su proveedor de atención médica ante cualquier signo o síntoma nuevo o empeoramiento de estos.

- Dolor en el pecho, ritmo cardíaco irregular, dificultad para respirar, hinchazón de los tobillos
- Confusión, somnolencia, problemas de memoria, cambios en el estado de ánimo o en el comportamiento, rigidez de nuca, problemas de equilibrio, hormigueo o entumecimiento de los brazos o las piernas
- Visión doble, visión borrosa, sensibilidad a la luz, dolor ocular, cambios en la vista
- Dolor o debilidad muscular persistente o intenso, calambres musculares
- Niveles bajos de glóbulos rojos, hematomas

Reacciones a la infusión que, en ocasiones, pueden ser graves o potencialmente mortales.

Entre los signos y síntomas de las reacciones a la infusión se pueden incluir los siguientes:

- Escalofríos o temblores
- Mareos
- Comezón o sarpullido
- Sensación de desmayo
- Rubefacción
- Fiebre
- Dificultad para respirar o sibilancias
- Dolor de espalda o cuello

Rechazo de un órgano trasplantado. Su proveedor de atención médica debe indicarle los signos y síntomas que debe informar y debe controlarlo, en función del tipo de trasplante de órgano que haya recibido.

Complicaciones, incluida la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), en personas que recibieron un trasplante de médula ósea (células madre) que utiliza células madre de un donante (allogénico). Estas complicaciones pueden ser graves y provocar la muerte. Estas complicaciones pueden ocurrir si usted se sometió a un trasplante antes o después de recibir tratamiento con JEMPERLI. Su proveedor de atención médica lo controlará para detectar estas complicaciones.

Recibir tratamiento médico de inmediato puede ayudar a evitar que estos problemas se agraven.

Durante el tratamiento con JEMPERLI, su proveedor de atención médica lo examinará para detectar estos problemas. Puede recibir tratamiento con corticosteroides o medicamentos hormonales de reemplazo. Si llega a presentar efectos secundarios graves, también es posible que su proveedor de atención médica deba retrasar o suspender completamente el tratamiento con JEMPERLI.

¿Qué es JEMPERLI?

JEMPERLI es un medicamento de venta con receta que se usa para tratar a adultos con:

- un tipo de cáncer de útero llamado cáncer endometrial (CE)
 - JEMPERLI se puede utilizar en combinación con carboplatino y paclitaxel, medicamentos para quimioterapia, y después JEMPERLI se puede utilizar solo en los siguientes casos:

- cuando, mediante una prueba de laboratorio, se demuestra que el tumor presenta deficiencia en la reparación de emparejamientos erróneos (dMMR) o presenta un alto grado de inestabilidad de microsátélites (MSI-H), **y**
- cuando el cáncer se propagó fuera del útero (avanzó) **o bien**,
- cuando el cáncer reaparece.
- JEMPERLI se puede utilizar solo en los siguientes casos:
 - cuando, mediante una prueba de laboratorio, se demuestra que el tumor presenta deficiencia en la reparación de emparejamientos erróneos (dMMR), **y**
 - cuando el cáncer reapareció o se propagó (CE avanzado), **y**
 - usted recibió quimioterapia con platino y no funcionó o dejó de funcionar, **y**
 - el cáncer no puede tratarse mediante cirugía o radioterapia.
- un tipo de cáncer que, según las pruebas de laboratorio, es un tumor sólido con deficiente en la reparación de emparejamientos erróneos (dMMR). JEMPERLI se puede utilizar para tratar:
 - el cáncer que reapareció o que se propagó (cáncer avanzado), **y**
 - que evolucionó durante el tratamiento o después del tratamiento, y usted no tiene opciones de tratamiento satisfactorias.

Se desconoce si JEMPERLI es seguro y eficaz en niños.

Antes de recibir JEMPERLI, infórmele a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluido si usted:

- Tiene problemas del sistema inmunitario, como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o lupus.
- Recibió un trasplante de órganos.
- Recibió o tiene previsto recibir un trasplante de células madre que utiliza células madre de un donante (alogénico).
- Recibió radioterapia en el área torácica.
- Padece una afección que afecta al sistema nervioso, como una miastenia grave o el síndrome de Guillain-Barré.
- Está embarazada o está planeando quedar embarazada. JEMPERLI puede dañar a su bebé en gestación.

Mujeres que pueden quedar embarazadas:

- Su proveedor de atención médica le hará una prueba de embarazo antes de que comience su tratamiento con JEMPERLI.
- Deberá usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y por 4 meses después de la última dosis de JEMPERLI. Hable con su proveedor de atención médica sobre los métodos anticonceptivos que puede usar durante este período.
- Infórmele a su proveedor de atención médica de inmediato si queda embarazada o si piensa que puede estar embarazada durante el tratamiento con JEMPERLI.
- Está amamantando o está planeando amamantar. Se desconoce si JEMPERLI pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento ni por 4 meses después de la última dosis de JEMPERLI.

Infórmele a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que use, incluidos medicamentos de venta con receta o de venta libre, vitaminas y suplementos herbarios.

¿Cómo recibirá JEMPERLI?

- Su proveedor de atención médica le administrará JEMPERLI por vena a través de una vía intravenosa (IV) durante 30 minutos.
- Cuando JEMPERLI se utiliza en combinación con carboplatino y paclitaxel, se suele administrar cada 3 semanas durante las primeras 6 dosis. A partir de las 3 semanas siguientes, se suele administrar solo cada 6 semanas.
- Cuando JEMPERLI se usa solo para tratar el CE dMMR recurrente o avanzado y tumores sólidos dMMR recurrentes o avanzados, por lo general, se administra cada 3 semanas durante las primeras 4 dosis. A partir de las 3 semanas siguientes, se suele administrar cada 6 semanas.
- Su proveedor de atención médica decidirá cuántos tratamientos necesita.
- Su proveedor de atención médica le hará análisis de sangre para detectar efectos secundarios.
- Si no puede acudir a alguna de sus citas, comuníquese lo antes posible con su proveedor de atención médica para reprogramarla.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de JEMPERLI?

JEMPERLI puede provocar efectos secundarios graves.

- **Consulte la sección “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre JEMPERLI?”**

Entre los efectos secundarios más frecuentes de JEMPERLI, cuando se administra con carboplatino y paclitaxel, en personas con cáncer endometrial dMMR/MSI-H se incluyen los siguientes:

- Sarpullido
- Disminución en la función de la tiroides
- Diarrea
- Presión arterial alta

Entre los efectos secundarios más frecuentes de JEMPERLI en personas con tumores sólidos dMMR (incluido el cáncer endometrial) cuando se utiliza solo se incluyen los siguientes:

- Cansancio y debilidad
- Náuseas
- Recuento bajo de glóbulos rojos (anemia)
- Estreñimiento
- Diarrea
- Vómitos

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de JEMPERLI. Comuníquese con su médico para que le dé consejos con respecto a los efectos secundarios. Puede informar efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de JEMPERLI.

A veces se recetan medicamentos para propósitos distintos a los mencionados en una Guía del medicamento. Si desea más información sobre JEMPERLI, hable con su proveedor de atención médica. Puede pedirle a su proveedor de atención médica información sobre JEMPERLI destinada a profesionales de atención médica.

¿Cuáles son los ingredientes que contiene JEMPERLI?

Principio activo: dostarlimab-gxly

Ingredientes inactivos: ácido cítrico monohidratado, hidrocloreuro de L-arginina, polisorbato 80, cloruro de sodio, citrato trisódico dihidratado y agua para inyección.

Las marcas comerciales son propiedad del grupo de empresas de GSK o tienen licencia para ello.

Fabricado por:

GlaxoSmithKline LLC, Philadelphia, PA 19104, Licencia de EE. UU. n.º 1727

Distribuido por:



GlaxoSmithKline, Durham, NC 27701

©2023 Grupo de empresas de GSK o su licenciante.

JMP:4MG

Para obtener más información, llame al 1-888-825-5249 o visite www.gsk.com.

Esta Guía del medicamento cuenta con la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Revisado: julio de 2023