

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

JEMPERLI 500 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal 10 ml infusioonilahuse kontsentraadiga sisaldab 500 mg dostarlimabi.

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 50 mg dostarlimabi.

Dostarlimab on programmeeritud rakusurma valgu-1 (PD-1) vastane humaniseeritud immunoglobuliin G4 (IgG4) monoklonaalne antikeha (mAb), mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil imetaja hiina hamstri munasarja (CHO) rakkudes.

Teadaolevat toimet omavad abiained

2 mg polüsorbaat 80 igas 500 mg annuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge kuni kergelt pärlelav värvitu kuni kollane lahus, mis praktiliselt ei sisalda nähtavaid osakesi.

Infusioonilahuse kontsentraadi pH on ligikaudu 6,0 ja osmolaalsus ligikaudu 300 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

JEMPERLI on näidustatud kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseliga esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidele, kellel on primaarne kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumivähk ning kes vajavad süsteemset ravi.

JEMPERLI on näidustatud monoterapiana täiskasvanud patsientidele, kellel on valepaardumisreparatsiooni geeni defektiga / kõrge mikrosatelliitide ebastabiilsusega retsidiveerunud või kaugelearenenud endomeetriumivähk, mis on progresseerunud eelneva plaatinapõhise ravi ajal või pärast seda.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja juhtima vähiravi kogemusega erialaarst.

Valepaardumisreparatsiooni geeni defektiga (*mismatch repair deficient*, dMMR)/ kõrge mikrosatelliitide ebastabiilsusega (*microsatellite instability-high*, MSI-H) kasvaja staatuse tuvastamiseks peab kasutama valideeritud meetodit, nagu immuunhistokeemia (*immunohistochemistry*, IHC), polümeraasi ahelreaktsioon (*polymerase chain reaction*, PCR) või

järgmise põlvkonna sekveneerimine (*next-generation sequencing*, NGS) (uuringutes kasutatud analüüside kohta teabe saamiseks vt lõik 5.1).

Annustamine

JEMPERLI kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga

JEMPERLI manustamisel kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga tuleb läbi lugeda kõigi kombinatsioonraviks kasutatavate ravimite täielik ravimi omaduste kokkuvõte (vt ka lõik 5.1).

Soovitav annus on 500 mg dostarlimabi iga 3 nädala järel kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga iga 3 nädala järel 6 tsükli vältel, millele järgneb 1000 mg dostarlimabi manustamine monoteerapiana iga 6 nädala järel kõigi järgnevate tsüklite puhul.

Annustamisskeem kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga on toodud tabelis 1.

Tabel 1. Annustamisskeem JEMPERLI kasutamisel koos karboplatiini ja paklitakseeliga

	500 mg üks kord iga 3 nädala järel kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga ^a (1 tsükl = 3 nädalat)						1000 mg üks kord iga 6 nädala järel monoteerapiana kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni või kuni 3 aasta vältel (1 tsükl = 6 nädalat)			
Tsükl	1. tsükl	2. tsükl	3. tsükl	4. tsükl	5. tsükl	6. tsükl	7. tsükl	8. tsükl	9. tsükl	Jätkata annustamist iga 6 nädala järel
Nädal	1	4	7	10	13	16	19	25	31	

3 nädalat 6. ja 7. tsükli vahel

^a Manustada dostarlimabi enne karboplatiini ja paklitakseeli manustamist samal päeval.

Dostarlimabi manustamine soovitud skeemi järgi peab jätkuma kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni või kuni 3 aasta jooksul (vt lõik 5.1).

JEMPERLI monoteerapia

Soovitav annus monoteerapiana on 500 mg dostarlimabi iga 3 nädala järel 4 tsükli vältel, millele järgneb 1000 mg manustamine iga 6 nädala järel kõigi järgnevate tsüklite puhul.

Annustamisskeem monoteerapiana on toodud tabelis 2.

Tabel 2. Annustamisskeem JEMPERLI kasutamisel monoteerapiana

	500 mg üks kord iga 3 nädala järel (1 tsükl = 3 nädalat)				3 nädalat 4. ja 5. tsükli vahel	1000 mg üks kord iga 6 nädala järel kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni (1 tsükl = 6 nädalat)		
Tsükl	1. tsükl	2. tsükl	3. tsükl	4. tsükl		5. tsükl	6. tsükl	7. tsükl
Nädal	1	4	7	10		13	19	25

Dostarlimabi manustamine soovitud skeemi järgi peab jätkuma kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni (vt lõik 5.1).

Annuse muutmine

Annuse vähendamine ei ole soovitatav. Annuse edasilükkamine või ravi lõpetamine võib vajalikuks osutuda individuaalse ohutuse ja talutavuse põhjal. Tabelis 3 on toodud ravi muutmise soovitusel kõrvaltoimete korral.

Üksikasjalikke juhiseid immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete ja infusiooniga seotud reaktsioonide ohjamiseks on kirjeldatud lõigus 4.4.

Tabel 3. JEMPERLI ravi muutmise soovitused		
Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed	Raskusaste^a	Ravi muutmine
Koliit	2 või 3	Katkestada ravi. Alustada ravimi manustamist uuesti siis, kui kõrvaltoime on taandunud astmeni 0 või 1.
	4	Lõpetada ravi alaliselt.
Hepatiit	2. raskusaste – ASAT ^b või ALAT ^c > 3 ja kuni 5 × ULN ^d või üldbilirubiin > 1,5 ja kuni 3 × ULN	Katkestada ravi. Alustada ravimi manustamist uuesti siis, kui kõrvaltoime on taandunud astmeni 0 või 1.
	≥ 3. raskusaste – ASAT või ALAT > 5 × ULN või üldbilirubiin > 3 × ULN	Lõpetada ravi alaliselt (vt allpool toodud erand) ^e .
1. tüüpi suhkurtõbi (<i>type 1 diabetes mellitus</i> , T1DM)	3 või 4 (hüperglükeemia)	Katkestada ravi. Alustada ravimi manustamist uuesti sobivat ravi saanud stabiilses kliinilises ja metaboolses seisundis patsientidel.
Hüpofüsiit või neerupealiste puudulikkus	2, 3 või 4	Katkestada ravi. Alustada ravimi manustamist uuesti siis, kui kõrvaltoime on taandunud astmeni 0 või 1. Lõpetada ravi alaliselt juhul, kui kõrvaltoime kordub või süveneb adekvaatse hormoonravi foonil.
Hüpotüreooos või hüpertüreooos	3 või 4	Katkestada ravi. Alustada ravimi manustamist uuesti siis, kui kõrvaltoime on taandunud astmeni 0 või 1.
Pneumoniit	2	Katkestada ravi. Alustada ravimi manustamist uuesti siis, kui kõrvaltoime on taandunud astmeni 0 või 1. Kui 2. astme kõrvaltoime kordub, tuleb ravi alaliselt lõpetada.
	3 või 4	Lõpetada ravi alaliselt.

Tabel 3. JEMPERLI ravi muutmise soovitused		
Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed	Raskusaste ^a	Ravi muutmine
Nefriit	2	Katkestada ravi. Alustada ravimi manustamist uuesti siis, kui kõrvaltoime on taandunud astmeni 0 või 1.
	3 või 4	Lõpetada ravi alaliselt.
Eksfoliatiiivsed nahareaktsioonid (nt SJS ^f , TEN ^g , DRESS ^h)	Kahtlus	Mis tahes raskusastme korral katkestada ravi. Kui ei leia kinnitust, alustada ravimi manustamist uuesti siis, kui kõrvaltoime on taandunud astmeni 0 või 1.
	Kinnitatud	Lõpetada ravi alaliselt.
Müokardiit	2, 3 või 4	Lõpetada ravi alaliselt.
Rasked neuroloogilised kõrvaltoimed (müasteeniline sündroom/ <i>myasthenia gravis</i> , Guillain Barré sündroom, entsefaliit, transversaalmyeliit)	2, 3 või 4	Lõpetada ravi alaliselt.
Muud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed (sealhulgas, kuid mitte ainult müosiit, sarkoidoos, autoimmuunne hemolüütiline aneemia, pankreatiit, iridotsükliit, uveiit, diabeetiline ketoatsidoos, aralgia, soliidorgani transplantaadi äratõukereaktsioon, transplantaat-peremehe-vastu haigus)	3	Katkestada ravi. Alustada ravimi manustamist uuesti siis, kui kõrvaltoime on taandunud astmeni 0 või 1.
	4	Lõpetada ravi alaliselt.
Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete kordumine pärast nende taandumist astmeni ≤ 1 (välja arvatud pneumoniit, vt eespool)	3 või 4	Lõpetada ravi alaliselt.

Tabel 3. JEMPERLI ravi muutmise soovitus		
Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed	Raskusaste ^a	Ravi muutmine
Muud kõrvaltoimed	Raskusaste ^a	Ravi muutmine
Infusiooniga seotud reaktsioonid	2	Katkestada ravi. Kui kõrvaltoime taandub 1 tunni jooksul pärast katkestamist, võib ravimi manustamist taas alustada algsest infusioonikiirusest 50% väiksema kiirusega, või taas alustada ravimi manustamist, kui sümptomid on premedikatsiooni toimele taandunud. Kui piisava premedikatsiooni kasutamisel 2. astme kõrvaltoime kordub, lõpetada ravi alaliselt.
	3 või 4	Lõpetada ravi alaliselt.

^a Kõrvaltoimed on liigitatud Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumide (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) versiooni 5.0 alusel.

^b ASAT = aspartaadi aminotransferaas

^c ALAT =alaniini aminotransferaas

^d ULN = normi ülempiir (*upper limit of normal*)

^e Kui maksametastaasidega patsientidel, kellel esineb ravi alustamise ajal ASAT-i või ALAT-i aktiivsuse 2. astme suurenemine, tekib ASAT-i või ALAT-i aktiivsuse suurenemine $\geq 50\%$ algväärtusest ning see kestab vähemalt 1 nädala, tuleb ravi lõpetada.

^f SJS = Stevensi-Johnsoni sündroom

^g TEN = toksiline epidermaalne nekrolüüs

^h DRESS = eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon.

Patsiendi kaart

Kõik JEMPERLI't väljakirjutavad arstid peavad patsienti teavitama patsiendi kaardist, mis selgitab, mida teha immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete mis tahes sümptomi tekkimisel. Arst annab igale patsiendile patsiendi kaardi.

Patsientide erirühmad

Eakad

65-aastastel või vanematel patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav.

Dostarlimabi kasutamise kohta 75-aastastel või vanematel patsientidel on kliinilisi andmeid piiratud hulgal (vt lõik 5.1).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav. Raske neerukahjustusega või dialüüsi saavatelt lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidelt on saadud piiratud hulgal andmeid (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav. Mõõduka maksakahjustusega patsientidelt on saadud piiratud hulgal andmeid ja raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõik 5.2).

Lapsed

JEMPERLI ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

JEMPERLI on ainult intravenoosse infusiooni teel manustamiseks. JEMPERLI't tuleb manustada intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul, kasutades infusioonipumpa.

JEMPERLI't ei tohi manustada intravenoosse boolussüstena.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed

Programmeeritud rakusurma valk-1 / programmeeritud rakusurm-ligand 1 (PD-1/PD-L1) rada blokeerivate antikehadega (sh dostarlimabiga) ravi saavatel patsientidel võivad tekkida immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed, mis võivad olla rasked või surmlõppega. Kui immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed tekivad tavaliselt PD-1/PD-L1 blokeerivate antikehadega ravi ajal, võivad sümptomid avalduda ka pärast ravi lõpetamist. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed võivad tekkida ükskõik millises organis või koes ning kahjustada samaaegselt rohkem kui ühte organsüsteemi. Selles lõigus loetletud olulised immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed ei hõlma kõiki võimalikke raskeid ja fataalseid immuunsüsteemiga seotud reaktsioone.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete varajane avastamine ja ravi on vajalikud selleks, et tagada PD-1/PD-L1 blokeerivate antikehade ohutu kasutamine. Patsiente tuleb jälgida immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete sümptomite ja nähtude suhtes. Enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal tuleb teha hematoloogilised ja vere biokeemilised uuringud, sealhulgas maksa-, neeru- ja kilpnäärme funktsiooni uuringud. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete kahtluse korral tuleb tagada adekvaatne hindamine, kaasa arvatud spetsialisti konsultatsioon.

Kõrvaltoime raskuse põhjal tuleb ravi dostarlimabiga katkestada või alaliselt lõpetada ning manustada kortikosteroide (1...2 mg/kg ööpäevas prednisooni või ekvivalenti) või muud sobivat ravi (vt allpool ja lõik 4.2). Kõrvaltoime taandumisel astmeni ≤ 1 tuleb alustada kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist, mis kestab 1 kuu või kauem. Kliinilistest uuringutest saadud piiratud andmete põhjal võib patsientide puhul, kelle immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed ei allunud kortikosteroidide manustamisele, kaaluda teiste süsteemsete immunosupressantide manustamist. Endokrinopaatiate korral tuleb vajadusel alustada hormoonasendusravi.

Ravi dostarlimabiga tuleb alaliselt lõpetada ükskõik millise korduva 3. astme immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime ja igasuguse 4. astme immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime korral, välja arvatud endokrinopaatiate puhul, mis alluvad hormoonasendusravile, ning kui ei ole tabelis 3 teisiti määratletud.

Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit

Dostarlimabi saavatel patsientidel on teatatud pneumoniidi tekkest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes. Pneumoniidi kahtluse korral tuleb teha kinnitav radioloogiline uuring ja välistada muud põhjused. Pneumoniidi korral tuleb ravi dostarlimabiga muuta ja manustada kortikosteroide (vt lõik 4.2).

Immuunsüsteemiga seotud koliit

Dostarlimab võib põhjustada immuunsüsteemiga seotud koliiti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida koliidi nähtude ja sümptomite suhtes; koliidi korral tuleb muuta ravi dostarlimabiga ning manustada kõhulahtisuse vastaseid ravimeid ja kortikosteroide (vt lõik 4.2).

Immuunsüsteemiga seotud hepatiit

Dostarlimab võib põhjustada immuunsüsteemiga seotud hepatiiti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb kliinilisel hindamisel põhineva vajaduse korral jälgida regulaarselt maksafunktsiooni muutuste suhtes ning muuta ravi dostarlimabiga ja manustada kortikosteroide (vt lõik 4.2).

Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiad

Dostarlimabi saavatel patsientidel on teatatud immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiate, sealhulgas hüpotüreooosi, hüpertüreooosi, türeoidiidi, hüpofüsiidi, 1. tüüpi suhkurtõve, diabeetilise ketoatsidoosi ja neerupealiste puudulikkuse tekkest (vt lõik 4.8).

Hüpotüreooos ja hüpertüreooos

Dostarlimabi saavatel patsientidel on tekkinud immuunsüsteemiga seotud hüpotüreooos ja hüpertüreooos (sealhulgas türeoidiit) ning hüpertüreooosile võib järgneda hüpotüreooos. Patsiente tuleb enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal ning kliinilisel hindamisel põhineva vajaduse korral jälgida kõrvalreaktsioonide suhtes kilpnäärmefunktsiooni uuringutes. Immuunsüsteemiga seotud hüpotüreooosi ja hüpertüreooosi (sh türeoidiidi) tekkimisel tuleb lähtuda lõigus 4.2 toodud soovitustest.

Neerupealiste puudulikkus

Dostarlimabi saavatel patsientidel on tekkinud immuunsüsteemiga seotud neerupealiste puudulikkus. Patsiente tuleb jälgida neerupealiste puudulikkuse kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Sümptomaatilise neerupealiste puudulikkuse tekkimisel tuleb lähtuda lõigus 4.2 toodud soovitustest.

Immuunsüsteemiga seotud nefriit

Dostarlimab võib põhjustada immuunsüsteemiga seotud nefriiti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida neerufunktsiooni muutuste suhtes ning muuta ravi dostarlimabiga ja manustada kortikosteroide (vt lõik 4.2).

Immuunsüsteemiga seotud lööve

Dostarlimabi saavatel patsientidel on teatatud immuunsüsteemiga seotud lööbe, kaasa arvatud pemfigoidi tekkest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida lööbe nähtude ja sümptomite suhtes. Eksfoliativsete nahareaktsioonide tekkimisel tuleb lähtuda lõigus 4.2 toodud soovitustest. PD-1 inhibiitoritega ravitud patsientidel on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi juhtudest.

Ettevaatlik peab olema kaaludes dostarlimabi kasutamist patsiendil, kellel on eelnevalt tekkinud raske või eluohtlik nahareaktsioon teiste immunostimuleerivate vähivastaste ravimite varasemal kasutamisel.

Immuunsüsteemiga seotud artralgia

Dostarlimabi saavatel patsientidel on teatatud immuunsüsteemiga seotud artralgia tekkest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida artralgia nähtude ja sümptomite suhtes. Immuunsüsteemiga seotud artralgia kahtluse korral tuleb diagnoos kinnitada ja muud põhjused välistada. Artralgia korral tuleb muuta ravi dostarlimabiga ning manustada kortikosteroide (vt lõik 4.2).

Muud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed

Dostarlimabi toimemehhanismi põhjal võivad tekkida ka muud võimalikud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed, sealhulgas potentsiaalselt tõsised juhud [nt müosiit, müokardiit, entsefaliit, demüeliniseeriv neuropaatia (sh Guillain Barré sündroom), sarkoidoos]. Kliiniliselt olulised immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed, millest teatati kliinilistes uuringutes vähem kui 1%-l dostarlimabi monoterapiat saanud patsientidest, on entsefaliit, autoimmuunne hemolüütiline aneemia, pankreatiit, iridotsükliit ja uveiiit. Patsiente tuleb jälgida immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ning nende tekkimisel lähtuda lõigus 4.2 toodud soovitustest. Turuletulekujärgselt on PD-1 inhibiitoritega ravitud patsientidel teatatud soliidorgani transplantaadi äratõukest. Soliidorgani transplantaadi retsipientidel võib ravi dostarlimabiga suurendada äratõukereaktsiooni riski. Nendel patsientidel tuleb kaaluda dostarlimabiga ravist saadavat kasu ja võimaliku äratõukereaktsiooni riski.

Patsientidel, kellele tehakse allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine (*haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) enne või pärast ravi PD-1/PD-L1 blokeeriva antikehaga, võivad tekkida fataalsed ja muud tõsised komplikatsioonid. Transplantaadiga seotud komplikatsioonid on hüperakuutne transplantaat-peremehe-vastu haigus (*graft-versus-host disease*, GvHD), äge GvHD, krooniline GvHD, maksa veno-oklusiivne haigus pärast vähendatud intensiivsusega konditsioneerimist ja steroidravi vajav febrilne sündroom (ilma tuvastatud infektsioosse põhjuseta). Need komplikatsioonid võivad tekkida hoolimata sekkuvast ravist PD-1/PD-L1 blokaadi ja HSCT vahel. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida transplantaadiga seotud komplikatsioonide ilmingute suhtes ja kiiresti sekkuda. Enne või pärast allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist tuleb kaaluda PD-1/PD-L1 blokeeriva antikehaga ravist saadavat kasu ja sellega seotud riske.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Dostarlimab võib põhjustada infusiooniga seotud reaktsioone, mis võivad olla rasked (vt lõik 4.8). Raskete (3. aste) või eluohtlike (4. aste) infusiooniga seotud reaktsioonide korral tuleb infusioon peatada ja ravi alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2).

Kliinilistest uuringutest välja jäetud patsiendid

Uuringust GARNET jäeti välja järgmised patsiendid: ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime algskoor (*performance score*, PS) ≥ 2 ; ravile allumatud kesknärvisüsteemi metastaasid või kartsinomatoosne meningiit; teised viimase 2 aasta jooksul esinenud pahaloomulised kasvaja; immuunpuudulikkus või 7 päeva jooksul saadud immunosupressiivne ravi; aktiivne HIV, B- või C-hepatiidi infektsioon; süsteemset ravi (välja arvatud asendusravi) vajav aktiivne autoimmuunhaigus viimase 2 aasta jooksul; anamneesis interstitsiaalne kopsuhaigus; või elusvaktsiini saamine 14 päeva jooksul.

Uuringust RUBY jäeti välja järgmiste seisunditega patsiendid: samaaegselt esinev pahaloomuline kasvaja või varasem endomeetriumiga mitteseotud invasiivne pahaloomuline kasvaja patsientidel, kes on olnud haigusvabad vähem kui 3 aastat või kes on saanud selle pahaloomulise kasvaja tõttu ükskõik millist aktiivset ravi viimase 3 aasta jooksul; ravile allumatud kesknärvisüsteemi metastaasid või kartsinomatoosne meningiit või mõlemad; anamneesis teadaolev HIV või aktiivne B- või C-hepatiit; immuunpuudulikkus või immunosupressiivse ravi saamine 7 päeva jooksul; kaalutletud suur meditsiiniline risk tõsise ravile allumatu haigusseisundi, mittemaliigse süsteemse haiguse või süsteemset ravi vajava aktiivse infektsiooni tõttu; või elusvaktsiini saamine 30 päeva jooksul enne uuringuravi esimest annust, uuringuravi ajal või kuni 180 päeva jooksul pärast uuringuravi viimase annuse saamist.

Pärast võimaliku suurenenud riski hoolikat hindamist võib nendel patsientidel dostarlimabi kasutada vastava meditsiinilise jälgimise tingimustes.

Polüsorbaat 80 sisaldus

Ravim sisaldab polüsorbaat 80 (vt lõik 2), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 500 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“. Seda ravimit võib lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusega. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul (vt lõik 6.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud. Monoklonaalsed antikehad (mAb) nagu dostarlimab ei ole tsütokroom P450 ega ravimitransporterite substraadid. Dostarlimab ei ole tsütokiin ning ei ole tõenäoliselt tsütokiini modulaator. Lisaks ei ole oodata dostarlimabi farmakokineetilist (FK) koostoimet väikesemolekuliliste toimeainetega. Puuduvad tõendid antikehade mittespetsiifilise lüsosomaalse lagundamise poolt vahendatud koostoime kohta.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon

Dostarlimabi manustamisega rasestumisvõimelistele naistele kaasneb risk. Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni dostarlimabiga ravi ajal ja kuni 4 kuu jooksul pärast dostarlimabi viimast annust.

Rasedus

Dostarlimabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Ravimi toimemehhanismi põhjal võib dostarlimab raseduse ajal manustatuna avaldada lootele kahjulikke farmakoloogilisi toimeid.

Dostarlimabiga ei ole loomadel reproduktiooni ja arengu uuringuid läbi viidud, kuid PD-1/PD-L1 raja inhibeerimine võib suurendada riski immuunsüsteemi vahendatud loote äratõuke tekkeks, mis viib loote surmani (vt lõik 5.3). Inimese immunoglobuliinid (IgG4) läbivad teadaolevalt platsentaarbarjääri ja seetõttu võib dostarlimab kui IgG4 emalt arenevale lootele üle kanduda.

JEMPERLI't ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta efektiivset kontratseptsiooni.

Imetamine

Ei ole teada, kas dostarlimab/metaboliidid erituvad inimese rinnapiima.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

JEMPERLI't ei tohi kasutada imetamise ajal ja imetamisest tuleb hoiduda vähemalt 4 kuu jooksul pärast dostarlimabi viimast annust.

Fertiilsus

Dostarlimabiga ei ole fertiilsusuuringuid läbi viidud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

JEMPERLI ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Dostarlimab põhjustab kõige sagedamini immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid. Enamik neist, kaasa arvatud rasked reaktsioonid, taandusid pärast sobiva ravi alustamist või dostarlimabi ärajätmist (vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ allpool).

Dostarlimab monoterapiana

Dostarlimabi ohutust on hinnatud uuringus GARNET dostarlimabi monoterapiat saanud 605-l endomeetriumi vähiga (*endometrial cancer*, EC) või muu kaugelearenenud soliidtuumoriga patsiendil, sealhulgas 153-l kaugelearenenud või retsidiveerunud dMMR/MSI-H EC-ga patsiendil. Patsiendid said 500 mg annuse iga 3 nädala järel 4 tsükli vältel, millele järgnes 1000 mg manustamine iga 6 nädala järel kõigi järgnevate tsüklite puhul.

Kaugelearenenud või retsidiveerunud soliidtuumoritega patsientidel (N = 605) olid kõige sagedamad kõrvaltoimed (> 10%) aneemia (28,6%), kõhulahtisus (26,0%), iiveldus (25,8%), oksendamine (19,0%), artralgia (17,0%), sügelus (14,2%), lööve (13,2%), pürekia (12,4%), aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (11,2%) ja hüpotüreos (11,2%). Kõrvaltoimete tõttu lõpetati ravi JEMPERLI'ga alaliselt 38 patsiendil (6,3%); enamik neist olid immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed olid tõsised 11,2%-l patsientidest; enamik tõsiseid kõrvaltoimeid olid immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed (vt lõik 4.4).

Uuringus GARNET (N=153) ei erinenud dMMR/MSI-H EC-ga patsientidel täheldatud ohutusprofiil tabelis 4 toodud üldises monoterapias populatsioonis täheldatust.

Dostarlimab kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseliga

Dostarlimabi ohutust on hinnatud 241-l primaarse kaugelearenenud või retsidiveerunud EC-ga patsiendil, kes said dostarlimabi kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseliga uuringus RUBY. Patsiendid said dostarlimabi annuses 500 mg iga 3 nädala järel 6 tsükli vältel, millele järgnes 1000 mg manustamine iga 6 nädala järel kõigi järgnevate tsüklite puhul.

Primaarse kaugelearenenud või retsidiveerunud EC-ga patsientidel (N = 241) olid kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq$ 10%) lööve (23,2%), makulopapuloosne lööve (14,5%), hüpotüreos (14,5%), pürekia (12,9%),alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (12,9%), aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (12,0%) ja kuiv nahk (10,0%). Kõrvaltoimete tõttu lõpetati ravi JEMPERLI'ga alaliselt 12 patsiendil (5,0%); enamik olid immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed olid tõsised 5,8%-l patsientidest. Kõige sagedam (> 1%) tõsine kõrvaltoime oli pürekia (2,9%). Kõige sagedam (> 10%) immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime oli hüpotüreos (12,0%) ning makulopapuloosne lööve (1,2%) oli kõige sagedam (> 1%) ravi lõpetamist põhjustav immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 4 on loetletud kliinilistes uuringutes, kus dostarlimabi kasutati monoterapiana või kombinatsioonis keemiaraviga, teatatud kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Dostarlimabi monoterapias tulbas loetletud kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kõrvaltoimete üldisel esinemissagedusel, mis tuvastati 605-l kaugelearenenud või retsidiveerunud soliidtuumoriga patsiendil uuringus GARNET, kus dostarlimabi monoterapias kestuse mediaan oli 24 nädalat (vahemik: 1 nädal kuni 229 nädalat). Kui ei ole teisiti täpsustatud, põhinevad dostarlimabi ja keemiaravi kombinatsiooni tulbas loetletud kõrvaltoimete esinemissagedused kõrvaltoimete üldisel esinemissagedusel, mis tuvastati 241-l primaarse kaugelearenenud või retsidiveerunud EC-ga patsiendil uuringus RUBY, kus dostarlimabi ning karboplatiini ja paklitakseli kombinatsioonravi kasutamiskestuse mediaan oli 43 nädalat (vahemik: 3 kuni 193 nädalat). Täiendavate ohutusandmete

saamiseks dostarlimabi ning karboplatiini ja paklitakseeli kombinatsioonravi kohta tuleb läbi lugeda iga kombinatsioonraviks kasutatava preparaadi ravimi omaduste kokkuvõte.

Kõrvaltoimed, mis teadaolevalt esinevad dostarlimabi monoterapia või karboplatiini või paklitakseeli eraldi kasutamisel, võivad ilmned ka nende ravimite kombineeritud kasutamisel, isegi kui nendest kõrvaltoimetest ei teatatud kliinilistes uuringutes, kus dostarlimabi kasutati kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga. Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 4. Dostarlimabiga ravitud patsientidel täheldatud kõrvaltoimed

	Dostarlimabi monoterapia	Dostarlimab kombinatsioonis keemiaraviga
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Väga sage	Aneemia ^a	
Endokriinsüsteemi häired		
Väga sage	Hüpotüreos ^{*b}	Hüpotüreos ^c
Sage	Hüpertüreos [*] , neerupealiste puudulikkus [*]	Hüpertüreos
Aeg-ajalt	Türeoidiit ^{*c} , hüpfüsiit ^d	Türeoidiit, neerupealiste puudulikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Aeg-ajalt	1. tüüpi suhkurtõbi, diabeetiline ketoatsidoos	1. tüüpi suhkurtõbi
Närvisüsteemi häired		
Aeg-ajalt	Entsefaliit, <i>myasthenia gravis</i>	Müasteeniline sündroom [†] , Guillain-Barré sündroom ^{†f}
Silma kahjustused		
Aeg-ajalt	Uveit ^g	Uveit
Südame häired		
Aeg-ajalt		Müokardiit ^{†h}
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Sage	Pneumoniit ^{*i}	Pneumoniit
Seedetrakti häired		
Väga sage	Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine	
Sage	Koliit ^{*j} , pankreatiit ^k , gastriit	Koliit ^{†l} , pankreatiit
Aeg-ajalt	Ösofagiit	Immuunsüsteemi vahendatud gastriit [†] , seedetrakti vaskuliit [†]
Maksa ja sapiteede häired		
Sage	Hepatiit ^{*m}	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Väga sage	Lööve ^{*n} , sügelus	Lööve ^o , kuiv nahk
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
Väga sage	Artralgia [*]	
Sage	Müalgia	
Aeg-ajalt	Immuunsüsteemi vahendatud artriit, reumaatiline polümüalgia, immuunsüsteemi vahendatud müosiit	Immuunsüsteemi vahendatud artriit, müosiit [†]
Neerude ja kuseteede häired		
Aeg-ajalt	Nefriit ^{*p}	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Väga sage	Pürektsia	Pürektsia

	Dostarlimabi monoterapia	Dostarlimab kombinatsioonis keemiaraviga
Sage	Külmavärinad	
Aeg-ajalt		Süsteemse põletikulise reaktsiooni sündroom [†]
Uuringud		
Väga sage	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine ^q	Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		
Sage	Infusiooniga seotud reaktsioon* ^r	

[†] Hõlmab juhte, mis on tuvastatud teistes kliinilistes uuringutes soliidtuumoritega patsientidel, kes said dostarlimabi kombinatsioonis erinevat tüüpi vähivastaste ravimitega.

* Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

^a Hõlmab aneemiat ja autoimmuunset hemolüütilist aneemiat.

^b Hõlmab hüpotüreootsiooni ja autoimmuunset hüpotüreootsiooni.

^c Hõlmab türeoidiiti ja autoimmuunset türeoidiiti.

^d Hõlmab hüpofüsiiti ja lümfotsütaarset hüpofüsiiti.

^e Hõlmab hüpotüreootsiooni ja immuunsüsteemi vahendatud hüpotüreootsiooni.

^f Hõlmab Guillain-Barré sündroomi ja demüeliniseerivat polüneuropaatiat.

^g Hõlmab uveiti ja iridotsükliiti.

^h Hõlmab müokardiiti ja immuunsüsteemi vahendatud müokardiiti.

ⁱ Hõlmab pneumoniiti, interstitsiaalset kopsuhaigust ja immuunsüsteemi vahendatud kopsuhaigust.

^j Hõlmab koliiti, enterokoliiti ja immuunsüsteemi vahendatud enterokoliiti.

^k Hõlmab pankreatiiti ja ägedat pankreatiiti.

^l Hõlmab koliiti ja enteriiti.

^m Hõlmab hepatiiti, autoimmuunset hepatiiti ja maksa tsütolüüsi.

ⁿ Hõlmab löövet, makulopapulooset löövet, erüteemi, makulooset löövet, sügelevat löövet, erütematooset löövet, papulooset löövet, multiformset erüteemi, nahakahjustust, ravimlöövet, toksilist nahalöövet, eksfoliativset löövet ja pemfigoidi.

^o Hõlmab löövet ja makulopapulooset löövet.

^p Hõlmab nefriiti ja tubulointerstitsiaalset nefriiti.

^q Hõlmab transaminaaside aktiivsuse suurenemist, alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemist, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemist ja hüpertransaminaseemiat.

^r Hõlmab infusiooniga seotud reaktsiooni ja ülitundlikkust.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Allpool kirjeldatud valitud kõrvaltoimed põhinevad dostarlimabi monoterapia ohutuse kombineeritud andmebaasil, mis hõlmab andmeid 605 uuringus GARNET osalenud EC või muu kaugelearenenud soliidtuumoriga patsiendi kohta. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid määratleti kui 2. ja suurema astme juhtusid; allpool toodud esinemissagedused ei hõlma 1. astme juhtusid. Tegevussuunised nende kõrvaltoimete korral on toodud lõigus 4.2.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed (vt lõik 4.4)

Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit

Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit tekkis 14 patsiendil (2,3%), sealhulgas 2. astme (1,3%), 3. astme (0,8%) ja 4. astme (0,2%) pneumoniit. Pneumoniidi tõttu lõpetas ravi dostarlimabiga 8 patsienti (1,3%).

Süsteemseid kortikosteroide (prednisooni ≥ 40 mg ööpäevas või ekvivalenti) vajasisid 11 pneumoniidiga patsienti (78,6%). Pneumoniit paranes 11 patsiendil (78,6%).

Immuunsüsteemiga seotud koliit

Koliit tekkis 8 patsiendil (1,3%), sealhulgas 2. astme (0,7%) ja 3. astme (0,7%) koliit. Koliidi tõttu ei lõpetanud ravi dostarlimabiga ükski patsient.

Süsteemseid kortikosteroide (prednisooni ≥ 40 mg ööpäevas või ekvivalenti) vajas 5 patsienti (62,5%). Koliit paranes 5 patsiendil (62,5%).

Immuunsüsteemiga seotud hepatiit

Hepatiit tekkis 3 patsiendil (0,5%) ja kõigil juhtudel oli tegemist 3. astmega. Süsteemseid kortikosteroide (prednisooni ≥ 40 mg ööpäevas või ekvivalenti) vajas 2 patsienti (66,7%). Hepatiidi tõttu lõpetas ravi dostarlimabiga 1 patsient (0,2%) ja see paranes 2 patsiendil 3-st.

Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiad

Hüpotüreosis tekkis 46 patsiendil (7,6%) ja kõigil juhtudel oli tegemist 2. astmega. Hüpotüreosisi tõttu ei olnud vaja ravi dostarlimabiga lõpetada ja see paranes 17 patsiendil (37,0%).

Hüpertüreosis tekkis 14 patsiendil (2,3%), sealhulgas 2. astme (2,1%) ja 3. astme (0,2%) juhud. Hüpertüreosisi tõttu ei olnud vaja ravi dostarlimabiga lõpetada ja see paranes 10 patsiendil (71,4%).

Türeoidiit tekkis 3 patsiendil (0,5%) ja kõigil juhtudel oli tegemist 2. astmega. Ükski türeoidiidi juht ei paranenud; türeoidiidi tõttu ei lõpetatud ravi dostarlimabiga.

Neerupealiste puudulikkus tekkis 7 patsiendil (1,2%), sealhulgas 2. astme (0,5%) ja 3. astme (0,7%) juhud. Neerupealiste puudulikkuse tõttu lõpetas ravi dostarlimabiga 1 patsient (0,2%) ja see paranes 4 patsiendil (57,1%).

Immuunsüsteemiga seotud nefriit

Nefriit, sealhulgas tubulointerstitsiaalne nefriit, tekkis 3 patsiendil (0,5%); kõik olid 2. astme juhud. Süsteemseid kortikosteroide (prednisooni ≥ 40 mg ööpäevas või ekvivalenti) vajas 2 nefriidiga patsienti (66,7%). Nefriidi tõttu lõpetas ravi dostarlimabiga 1 patsient (0,2%) ja see paranes kõigil 3 patsiendil.

Immuunsüsteemiga seotud lööve

Immuunsüsteemiga seotud lööve (lööve, makulopapuloosne lööve, makuloosne lööve, sügelev lööve, pemfigoid, ravimlööve, nahakahjustus, toksiline nahalööve) tekkis 31 patsiendil (5,1%), sealhulgas 3. astme juhud üheksal dostarlimabi saaval patsiendil (1,5%). Lööbe avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 57 päeva (vahemik 2 päeva kuni 1485 päeva). Süsteemseid kortikosteroide (prednisooni ≥ 40 mg ööpäevas või ekvivalenti) vajas 9 lööbega patsienti (29,0%). Lööbe tõttu lõpetas ravi dostarlimabiga 1 patsient (0,2%) ja see paranes 24 patsiendil (77,4%).

Immuunsüsteemiga seotud artralgia

Immuunsüsteemiga seotud artralgia tekkis 34 patsiendil (5,6%). 3. astme immuunsüsteemiga seotud artralgia teatati viiel dostarlimabi saaval patsiendil (0,8%). Artralgia avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 94,5 päeva (vahemik 1 päev kuni 840 päeva). Süsteemseid kortikosteroide (prednisooni ≥ 40 mg ööpäevas või ekvivalenti) vajas 3 artralgia patsienti (8,8%). Artralgia tõttu lõpetas ravi dostarlimabiga 1 patsient (0,2%) ja see paranes 19 patsiendil (55,9%).

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Infusiooniga seotud reaktsioonid (sh ülitundlikkus) tekkisid 6 patsiendil (1,0%), sealhulgas 2. astme (0,3%) ja 3. astme (0,2%) infusiooniga seotud reaktsioonid. Infusiooniga seotud reaktsioon paranes kõigil patsientidel.

Immuunkontrollpunkti inhibiitorite klassi toimed

Muude immuunkontrollpunkti inhibiitorite kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest, mis võivad esineda ka dostarlimabiga tehtava ravi ajal: tsöliaakia, pankrease eksokriinne alatalitus.

Immunogeensus

Uuringus GARNET hinnati ravimivastaste antikehade (*anti-drug antibodies*, ADA) esinemist 315-l dostarlimabi saanud patsiendil ning dostarlimabi ravist tingitud ADAde esinemissagedus oli 2,5%. Neutraliseerivad antikehad tuvastati 1,3%-l patsientidest. Karboplatiini ja paklitakseliga koosmanustamine ei mõjutanud dostarlimabi immunogeensusust. Uuringus RUBY ei esinenud

dostarlimabi ravist tingitud ADAsid ega ravist tingitud neutraliseerivaid antikehi 225 patsiendi seas, kes said dostarlimabi kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga ning olid hinnatavad ADAde esinemise suhtes.

Patsientidel, kellel tekkisid ADAd, ei ilmnenud muutusi ravimi efektiivsuses või ohutuses.

Eakad

605-st dostarlimabi monoterapiat saanud patsiendist 51,6% olid alla 65-aastased, 36,9% 65- kuni alla 75-aastased ja 11,5% 75-aastased või vanemad. 241-st dostarlimabi kombinatsioonis karboplatiini-paklitakseeliga saanud patsiendist 52,3% olid alla 65-aastased, 36,5% 65- kuni 75-aastased ja 11,2% 75-aastased või vanemad. Eakate ($\geq$ 65-aastased) ja nooremate patsientide ($<$ 65-aastased) vahel ei täheldatud üldisi erinevusi ravimi ohutuses.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kahtluse korral tuleb patsienti jälgida kõrvaltoimete võimalike nähtude või sümptomite suhtes ja alustada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad ja ravimi-antikeha konjugaadid. ATC-kood: L01FF07

Toimemehhanism

Dostarlimab on IgG4 isotüübi humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub PD-1 retseptoriga ja blokeerib PD-1 seondumise selle ligandide PD-L1 ja PD-L2-ga. PD-1 raja vahendatud immuunreaktsiooni reaktivatsioon viib T-rakkude funktsiooni, näiteks proliferatsiooni, tsütokiinide produktsiooni ja tsütokiinide aktiivsuse pärssimiseni. Dostarlimab potentsioneerib T-rakulisi reaktsioone, sealhulgas kasvajavastaseid immuunreaktsioone, blokeerides PD-1 seondumise PD-L1 ja PD-L2-ga. Süngeensete hiirte kasvajamudelites viis PD-1 aktiivsuse blokeerimine tuumori kasvu vähenemiseni.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

RUBY: dostarlimabi ning karboplatiini ja paklitakseeli kombinatsioonravi randomiseeritud kontrolliga uuring primaarse kaugelearenenud või retsidiveerunud EC-ga täiskasvanud patsientidel

Dostarlimabi ja karboplatiini-paklitakseeli kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus, mis viidi läbi primaarse kaugelearenenud või retsidiveerunud EC-ga patsientidel.

Patsiendid randomiseeriti (1 : 1) saama dostarlimabi 500 mg pluss karboplatiin AUC-d 5 mg/ml/min ja paklitakseeli 175 mg/m² iga 3 nädala järel 6 tsükli vältel, millele järgnes 1000 mg dostarlimabi manustamine iga 6 nädala järel (n = 245), või platseebot pluss karboplatiin AUC-d 5 mg/ml/min ja paklitakseeli 175 mg/m² iga 3 nädala järel 6 tsükli vältel, millele järgnes platseebo manustamine iga 6 nädala järel (n = 249). Randomiseerimine stratifitseeriti MMR/MSI staatuse, eelneva

vaagnapiirkonna väliskiiritusravi ja haiguse staatuse (retsidiveerunud, primaarne III staadium või primaarne IV staadium) alusel. Ravi jätkus kuni 3 aastat või kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekke, haiguse progressiooni või uurija otsuseni. Kasvaja seisundi hindamine viidi läbi iga 6 nädala järel kuni 25. nädalani, iga 9 nädala järel kuni 52. nädalani ja pärast seda iga 12 nädala järel. Pärast 37-kuulist järelkontrolli mediaani oli dostarlimabi pluss karboplatiini-paklitakseeli saama randomiseeritud 245 patsiendist 27 saanud ravi > 3 aastat (andmete kogumise kuupäev: 22. september 2023).

Põhilised uuringusse sobivuse kriteeriumid olid FIGO (Rahvusvaheline Sünnitusabi- ja Naistearstide Föderatsioon, *International Federation of Gynaecology and Obstetrics*) primaarne III või IV staadiumi haigus, kaasa arvatud IIIA kuni IIIC1 staadiumi haigus RECIST v1.1 alusel hinnatava või mõõdetava haiguse olemasoluga, IIIC1 staadiumi patsiendid kartsinosarkoomi, selgerakulise, seroosse või segatüüpi histoloogiaga ($\geq 10\%$ kartsinosarkoomi, selgerakulist või serosset histoloogiat) hoolimata hinnatava või mõõdetava haiguse olemasolust kuvauuringul, IIIC2 või IV staadiumi haigus hoolimata hinnatava või mõõdetava haiguse olemasolust. Uuringusse kaasati ka esmakordselt retsidiveerunud EC-ga patsiendid, kellel oli väike võimalus tervenda kiiritus- või kirurgilise ravi toime nende kasutamisel eraldi või kombineeritult, sealhulgas patsiendid, kellel oli esmakordselt retsidiveerunud haigus ja kes ei olnud varem süsteemset vähivastast ravi saanud või kes olid eelnevalt saanud neoadjuvantset/adjuvantset süsteemset vähivastast ravi ja kellel oli retsidiiv või progresseeruv haigus tekkinud ≥ 6 kuud pärast ravi lõppu (esimene retsidiiv). Eelnev kiiritusravi ei olnud lubatud 21 päeva jooksul enne uuringuravi, välja arvatud palliatiivne kiiritusravi, mis oli lubatud kuni 1 nädalani enne uuringuravi.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid uurija poolt RECIST v1.1 alusel hinnatud progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) dMMR/MSI-H primaarse kaugelearenenud või retsidiveerunud EC-ga patsientidel ja kõigil primaarse kaugelearenenud või retsidiveerunud EC-ga patsientidel (kogupopulatsioon) ning üldine elulemus (*overall survival*, OS) kõigil primaarse kaugelearenenud või retsidiveerunud EC-ga patsientidel (kogupopulatsioon).

Uuringus RUBY hinnati efektiivsust kokku 494-l EC-ga patsiendil. Ravieelsed demograafilised ja alg tunnused olid järgmised: vanuse mediaan 65 aastat (38% vanuses 65...74 aastat ja 13% vanuses 75 või enam aastat); 77% euroopiidse rassi esindajad, 12% mustanahalised, 3% asiaadid; ECOG PS 0 (63%) või 1 (37%); primaarne III staadium 19%, primaarne IV staadium 34%, retsidiveerunud EC 48%; endometrioidne kartsinoom 55%, segatüüpi kartsinoom 4%, kartsinosarkoom 9%, selgerakuline kartsinoom 3%, seroosne kartsinoom 21%, muu 8%; ning eelnev kirurgiline ravi 91%, eelnev kiiritusravi 28%, eelnev vähivastane ravi 20%.

dMMR/MSI-H kasvaja staatus määrati kindlaks prospektiivselt kohapeal tehtavate analüüside (IHC, PCR või NGS) või tsentraalse testimise (IHC) põhjal, kui kohalik tulemus ei olnud kättesaadav.

Efektiivsustulemused on esitatud tabelis 5 ning joonistel 1 ja 2. PFS on esitatud esmasel analüüsil järelkontrolli mediaaniga 25 kuud. OS-i tulemused põhinevad teisel vaheanalüüsil järelkontrolli mediaaniga 37 kuud. Dostarlimabi pluss karboplatiini-paklitakseeli puhul näidati uurija hinnatud PFS-i (dMMR/MSI-H populatsioon ja kogupopulatsioon) ning OS-i (kogupopulatsioon) statistiliselt olulist paranemist võrreldes platseebo pluss karboplatiini-paklitakseeli rühmaga.

Tabel 5. Efektiivsustulemused uuringu RUBY kogupopulatsioonis ja dMMR/MSI-H EC-ga patsientidel

Tulemusnäitaja	Kogupopulatsioon		dMMR/MSI-H populatsioon	
	Dostarlimab + karboplatiin-paklitakseel (N=245)	Platseebo + karboplatiin-paklitakseel (N=249)	Dostarlimab + karboplatiin-paklitakseel (N=53)	Platseebo + karboplatiin-paklitakseel (N=65)
Progressioonivaba elulemus (PFS)^a				
Mediaan kuudes (95% CI) ^b	11,8 (9,6; 17,1)	7,9 (7,6; 9,5)	Saavutamata (11,8; NR)	7,7 (5,6; 9,7)
Juhuga patsientide arv (%)	135 (55,1)	177 (71,1)	19 (35,8)	47 (72,3)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^c	0,64 (0,51; 0,80)		0,28 (0,16; 0,50)	
p-väärtus ^d	< 0,0001		< 0,0001	
Üldine elulemus (OS)^{e,f}				
Mediaan kuudes (95% CI) ^b	44,6 (32,6; NR)	28,2 (22,1; 35,6)	Saavutamata (NR; NR)	31,4 (20,3; NR)
Juhuga patsientide arv (%)	109 (44,5)	144 (57,8)	12 (22,6)	35 (53,8)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^c	0,69 (0,54; 0,89)		0,32 (0,17; 0,63)	
p-väärtus ^d	0,0020		NA ^g	
Objektiivse ravivastuse määr (ORR)^h				
ORR, n (%) (95% CI)	149 (70,3) (63,6; 76,3)	142 (64,8) (58,1; 71,2)	38 (77,6) (63,4; 88,2)	40 (69,0) (55,5; 80,5)
Ravivastuse kestus (DOR)^{h,i}				
Mediaan kuudes (95% CI) ^b	10,6 (8,2; 17,6)	6,2 (4,4; 6,7)	Saavutamata (10,1; NR)	5,4 (3,9; 8,1)

CI: usaldusvahemik; NA = mittekohaldatav; NR = saavutamata.

^a 25-kuuline järelkontrolli mediaan (andmete kogumise kuupäev 28. september 2022).

^b Brookmayeri ja Crowley meetodil.

^c Põhineb stratifitseeritud Coxi regressioonimudelil.

^d Ühepoolne p-väärtus stratifitseeritud logaritmilise astaktesti põhjal.

^e OS on esmane tulemusnäitaja ainult kogupopulatsioonis.

^f 37-kuuline järelkontrolli mediaan (andmete kogumise kuupäev 22. september 2023).

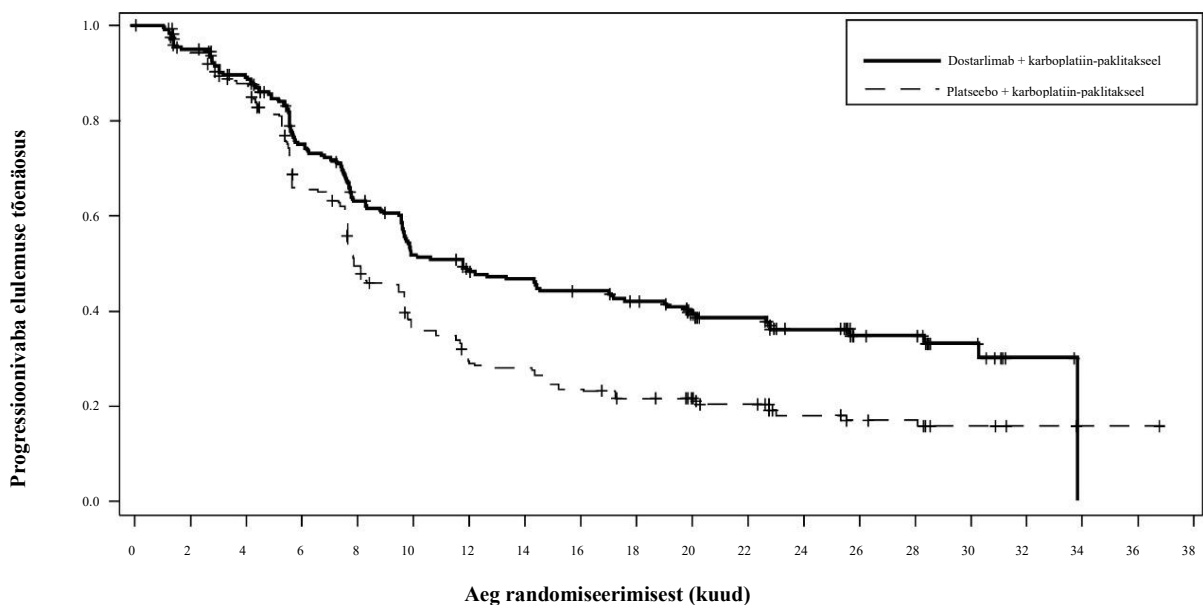
^g Statistiliselt mitteoluline, sest üldise elulemuse puhul ei tehtud hüpoteesi testimist dMMR/MSI-H populatsioonis.

^h Hinnatud uurija poolt vastavalt RECIST v1.1-le.

ⁱ Osalise või täieliku ravivastusega patsientidel.

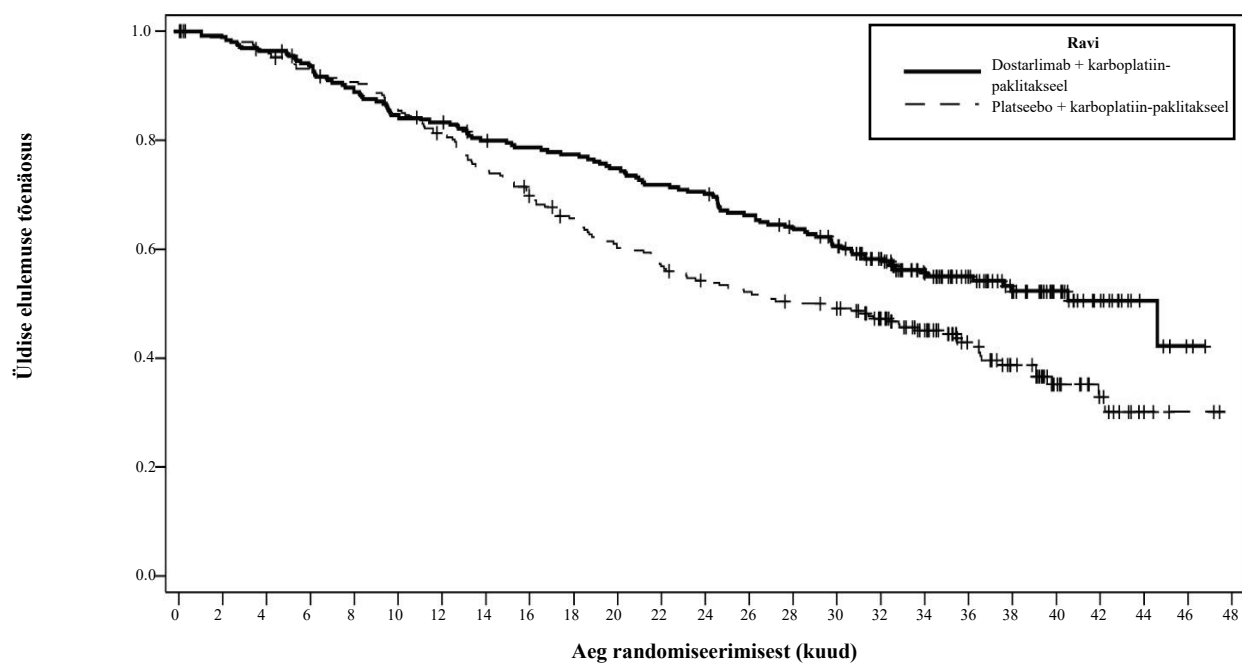
PFS-i ja OS-i eelnevalt kindlaksmääratud uurivad analüüsid viidi läbi toimiva valepaardumisreparatsiooni geeniga (*mismatch repair proficient*, MMRp) / mikrosatelliitide stabiilsusega (*microsatellite stable*, MSS) EC-ga patsientidel (n = 376). PFS-i HR oli 0,76 (95% CI: 0,59; 0,98) PFS-i mediaaniga 9,9 kuud dostarlimabi pluss karboplatiini-paklitakseeli rühmas (n = 192) versus 7,9 kuud platseebo pluss karboplatiini-paklitakseeli (n = 184) rühmas (andmete kogumise kuupäev 28. september 2022). OS-i HR oli 0,79 (95% CI: 0,60; 1,04) OS-i mediaaniga 34 kuud dostarlimabi pluss karboplatiini-paklitakseeli rühmas versus 27 kuud platseebo pluss karboplatiini-paklitakseeli rühmas (andmete kogumise kuupäev 22. september 2023).

Joonis 1. Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõverad vastavalt uurija hinnangule kõigil EC-ga patsientidel (kogupopulatsioon) (uuring RUBY)



Riskipatsientide arv (juhtude arv)																				
Dostarlimab + karboplatin-paklitakseel	245(0)	220(12)	197(25)	157(55)	130(80)	105(103)	94(110)	90(113)	84(118)	78(122)	66(127)	52(128)	34(131)	23(132)	22(132)	12(133)	2(134)	0(135)		
Platsebo + karboplatin-paklitakseel	249(0)	219(4)	200(29)	144(77)	103(115)	74(141)	59(155)	57(157)	48(166)	42(170)	39(170)	32(172)	20(175)	14(176)	13(176)	5(177)	2(177)	1(177)	1(177)	0(177)

Joonis 2. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad kõigil EC-ga patsientidel (kogupopulatsioon) (uuring RUBY)



		Riskipatsientide arv																							
Dostarlimab + karboplatiin-paklitakseel	245	239	232	223	211	201	198	188	184	181	175	168	164	154	146	137	118	95	70	52	37	17	6	2	0
Platseebo + karboplatiin-paklitakseel	249	244	239	228	223	210	197	181	168	156	143	135	127	122	117	112	96	78	53	39	22	13	4	2	0

GARNET: retsidiiveerunud või kaugelearenenud dMMR/MSI-H EC-ga täiskasvanud patsiendid, kelle haigus on progresseerunud eelneva plaatinapõhise ravi ajal või pärast seda

Dostarlimabi monoterapia efektiivsust ja ohutust hinnati mitmekeskuselises võrdluskontrollita mitme paralleelse kohordiga avatud uuringus GARNET. Uuring GARNET hõlmas ekspansioonikohorte retsidiiveerunud või kaugelearenenud soliidtuumoritega patsientide seas, kelle jaoks on olemasolevad ravivõimalused piiratud. Kohorti A1 kaasati patsiendid, kellel oli dMMR/MSI-H EC, mis oli progresseerunud eelneva plaatinapõhise ravi ajal või pärast seda.

Patsiendid said 500 mg dostarlimabi iga 3 nädala järel 4 tsükli vältel, millele järgnes 1000 mg dostarlimabi manustamine iga 6 nädala järel. Ravi jätkati kuni vastuvõetamatu toksilisuse või haiguse progressiooni tekkeni kuni kaks aastat.

Põhilised efektiivsuse tulemusnäitajad olid objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) ja ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR) radioloogide sõltumatu tsentraalse pimehindamise (*blinded independent central radiologists*, BICR) alusel vastavalt ravivastuse hindamise kriteeriumidele soliidtuumorite korral (*response evaluation criteria in solid tumours*, RECIST), v 1.1. Efektiivsuspopulatsiooni määratleti kui patsiente, kellel oli ravieelselt mõõdetav haigus BICR alusel ja järelkontrolli kestus minimaalselt 24 nädalat või järelkontrolli kestus alla 24 nädala ja ravi lõpetati kõrvaltoimete või haiguse progressiooni tõttu.

Uuringus GARNET hinnati efektiivsust kokku 143-l dMMR/MSI-H EC-ga patsiendil. Nimetatud 143 patsiendi alg tunnused olid järgmised: vanuse mediaan 65 aastat (52% vanuses 65 või enam aastat); 77% euroopiidse rassi esindajad, 3,5% asiaadid ja 2,8% mustanahalised; ECOG PS 0 (39%) või 1 (61%). Diagnoosi saamise ajal oli 21%-l dMMR/MSI-H EC-ga patsientidest FIGO IV staadium. Uuringuga liitumisel (kõige hiljutisem FIGO staadium) oli 67%-l patsientidest FIGO IV staadium. Eelnevate raviliinide arvu mediaan oli üks: 63% patsientidest olid saanud ühte eelnevat ravi, 37% kahte või enam eelnevat ravi. Nelikümmend üheksa patsienti (34%) said enne uuringus osalemist ainult neoadjuvantravi või adjuvantravi.

dMMR/MSI-H kasvaja staatus määrati kindlaks prospektiivselt kohaliku testimise põhjal. dMMR/MSI-H ekspressiooni tuvastamiseks kasvajamaterjalis kasutati uuringukeskustes kasutatavaid kohalikke diagnostilisi analüüse (IHC, PCR või NGS). Enamik keskusi kasutas IHC-d, mis oli kõige sagedamini kasutatav analüüs.

Tabelis 6 on toodud efektiivsusandmed 143 patsiendi kohta. Ravi kogukestuse mediaan nädalates oli 34 (vahemik 2...220). Kaksikümmend neli protsenti patsientidest, kes said mis tahes annuses dostarlimabi, said ravi > 102 nädala (2 aasta) vältel.

Tabel 6. Uuringu GARNET efektiivsustulemused dMMR/MSI-H EC-ga patsientidel

Tulemusnäitaja	Tulemused (N=143) ^a
Objektiivse ravivastuse määr (ORR)	
ORR n (%) (95% CI)	65 (45,5) (37,1; 54,0)
Täieliku ravivastuse määr, n (%)	23 (16,1)
Osalise ravivastuse määr, n (%)	42 (29,4)
Ravivastuse kestus (DOR)^b	
Mediaan kuudes	Saavutamata
Patsiendid kestusega ≥ 12 kuud, n (%)	52 (80,0)
Patsiendid kestusega ≥ 24 kuud, n (%)	29 (44,6)
Haiguskontrolli määr (DCR)^c	
DCR n (%) (95% CI)	86 (60,1) (51,6; 68,2)

CI: usaldusvahemik

^a Efektiivsusandmed 27,6-kuulise järelkontrolli mediaaniga (andmete kogumise kuupäev 1. november 2021)

^b Osalise või täieliku ravivastusega patsientidel.

^c Hõlmab vähemalt 12 nädalat püsinud täieliku ravivastuse, osalise ravivastuse ja stabiilse haigusega patsiente.

Efektiivsus ja PD-L1 staatus

Kliinilist toimet täheldati hoolimata kasvaja PD-L1 kombineeritud positiivsest skoorist (*combined positive score*, CPS) IHC alusel. Seost PD-L1 staatuse ja efektiivsuse vahel analüüsiti *post-hoc* olemasolevate koeproovidega patsientidel (N = 81) uuringu GARNET efektiivsuspopulatsiooni kohordis A1, kasutades 1. märtsi 2020 seisuga saadud vaheandmeid. 23 patsiendi seas, kelle PD-L1 CPS oli < 1%, oli ORR 30,4% (7/23, 95% CI 13,2; 52,9), ning 58 patsiendi seas, kelle PD-L1 CPS oli ≥ 1%, oli ORR 55,2% (32/58, 95% CI 41,5; 68,3).

Eakad

108 dostarlimabiga ravitud uuringu GARNET efektiivsuspopulatsiooni patsiendi seas olid 50,0% üle 65-aastased.

Ühesuguseid tulemusi täheldati eakate populatsioonis, kus ORR BICR alusel (95% CI) oli ≥ 65-aastastel patsientidel 42,6% (29,2%; 56,8%).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama dostarlimabiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kõigi (välja arvatud vereloom- ja lümfoidekoe) pahaloomuliste kasvajate kategooriasse kuuluvate haiguste korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Dostarlimabi farmakokineetikat (FK) hinnati selle kasutamisel monoterapiiana või kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga.

Dostarlimabi monoterapia või karboplatiini ja paklitakseeliga kombinatsioonravi iseloomustamiseks kasutati populatsiooni FK analüüsi, mis hõlmas 869 erinevate soliidtuumoriga, sealhulgas 546 EC-ga patsienti. Soovitatava terapeutilise annuse kasutamisel monoterapiiana (500 mg intravenoosne manustamine iga 3 nädala järel 4 annust, millele järgneb 1000 mg manustamine iga 6 nädala järel) või soovitatava terapeutilise annuse kasutamisel koos karboplatiini ja paklitakseeliga (500 mg intravenoosne manustamine iga 3 nädala järel 6 annust, millele järgneb 1000 mg manustamine iga 6 nädala järel) esineb dostarlimabi ligikaudu kahekordne kumulatsioon (C_{min}), mis on kooskõlas terminaalse poolväärtusajaga ($t_{1/2}$). Dostarlimabi ekspositsioon monoterapiiana ja/või kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga oli sarnane.

Imendumine

Dostarlimabi manustatakse intravenoossel teel ja seetõttu ei ole imendumise hindamine asjakohane.

Jaotumine

Dostarlimabi keskmine jaotusruumala tasakaaluseisundis on ligikaudu 5,8 l (CV% 14,9%).

Biotransformatsioon

Dostarlimab on terapeutiline mAb IgG4, mis kataboliseeritakse lüsosoomi poolt väikesteks peptiidideks, aminohapeteks ja väikesteks süsivesikuteks vedela faasi või retseptor-vahendatud

endotsütoosi teel. Laguproduktid erituvad neerude kaudu või tagastatakse toitainete reservuaari, kus neil puudub bioloogiline toime.

Eritumine

Tasakaaluseisundi keskmine kliirens on 0,007 l/h (CV% 30,2%). Tasakaaluseisundi $t_{1/2}$ on 23,2 päeva (CV% 20,8%).

Dostarlimabi kliirens oli hinnanguliselt 7,8% aeglasem, kui dostarlimabi manustati kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseliga. Puudus märkimisväärne mõju dostarlimabi ekspositsioonile.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Ekspositsioon (nii maksimaalne kontsentratsioon [C_{max}] kui ka kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala, [$AUC_{0...tau}$] ja [$AUC_{0...inf}$]) oli ligikaudu proportsionaalne annusega.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Ekspositsiooni efektiivsusele ja ohutusele avaldatava toime põhjal ei täheldatud dostarlimabi ekspositsiooni kahekordistamisel kliiniliselt olulisi erinevusi efektiivsuses ja ohutuses. Retseptorite täielik hõivatus, mida mõõdeti nii otsese PD-1 sidumise kui ka interleukiin 2 (IL-2) produktsiooni funktsionaalse analüüsi abil, püsis soovitatava terapeutilise annustamisskeemi kasutamisel kogu manustamisintervalli vältel.

Patsientide erirühmad

Patsiendiandmete populatsiooni FK analüüs näitab, et vanusel (vahemik: 24...86 aastat), sool või rassil, etnilisel kuuluvusel või kasvaja tüübil puudub kliiniliselt oluline mõju dostarlimabi kliirensile.

Neerukahjustus

Neerukahjustust hinnati hinnangulise kreatiniini kliirensi alusel [CL_{CR} ml/min] (normaalne neerufunktsioon: $CL_{CR} \geq 90$ ml/min, n = 305; kerge neerukahjustus: $CL_{CR} = 60...89$ ml/min, n = 397; mõõdukas neerukahjustus: $CL_{CR} = 30...59$ ml/min, n = 164; raske neerukahjustus: $CL_{CR} = 15...29$ ml/min, n = 3 ja lõppstaadiumis neeruhaigus: $CL_{CR} < 15$ ml/min, n = 1). Neerukahjustuse mõju dostarlimabi kliirensile hinnati populatsiooni farmakokineetiliste analüüside alusel kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientide ja normaalse neerufunktsiooniga patsientide vahel ei leitud dostarlimabi kliirensi kliiniliselt olulisi erinevusi. Raske neerukahjustusega patsientide kohta saadud andmeid on piiratud hulgal.

Maksakahjustus

Maksakahjustust hinnati vastavalt USA Riikliku Vähiinstituudi määratletud maksafunktsiooni häirete kriteeriumidele üldbilirubiini ja ASAT-i aktiivsuse alusel (normaalne maksafunktsioon: üldbilirubiin (TB) & ASAT $\leq$ normi ülempiir (*upper limit of normal*, ULN), n = 772; kerge maksakahjustus: TB > ULN kuni 1,5 x ULN või ASAT > ULN, n = 92; ja mõõdukas maksakahjustus: TB > 1,5...3 x ULN, mis tahes ASAT aktiivsus, n = 5). Maksakahjustuse mõju dostarlimabi kliirensile hinnati populatsiooni farmakokineetiliste analüüside alusel kerge maksakahjustusega patsientidel võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Kerge maksakahjustusega patsientide ja normaalse maksafunktsiooniga patsientide vahel ei leitud dostarlimabi kliirensi kliiniliselt olulisi erinevusi. Mõõduka maksakahjustusega patsientide kohta saadud andmeid on piiratud hulgal ja raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuni 3-kuulise kestusega korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud makaakidel ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Dostarlimabi kartsinogeensuse või genotoksilisuse hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud. Dostarlimabiga ei ole loomadel reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid läbi viidud. PD-L1 signaaliülekanne blokeerimine hiire tiinuse mudelites on näidanud loote taluvuse katkemist ja viinud loote kaotuse sagenemiseni. Need tulemused näitavad võimalikku riski, et dostarlimabi manustamine raseduse ajal võib põhjustada lootekahjustust, kaasa arvatud aborti ja surnultsünni esinemissageduse suurenemist.

1- ja 3-kuulistest korduvtoksilisuse uuringutes ei täheldatud ahvidel märkimisväärsed toimeid isaste ja emaste loomade reproduktiivorganitele, kuid need tulemused ei pruugi esindada kõiki võimalikke kliinilisi riske uuringutes kasutatud loomade reproduktiivsüsteemi ebaküpsuse tõttu. Seetõttu on fertiilsust kahjustav toime teadmata.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Trinaatriumtsitraatdihüdraat (E331)
Sidrunhappe monohüdraat (E330)
Arginiinvesinikkloriid
Naatriumkloriid
Polüsorbaat 80 (E433)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat

Pärast lahjendamist

Ravimi kasutussaeagne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ja 6 tunni jooksul toatemperatuuril (kuni 25 °C) alates valmistamisest/lahjendamisest kuni manustamise lõpuni.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5. Pakendi iseloomustus ja sisu

Fluoropolümeeriga lamineeritud halli klorobutüülelastomeerist punnkorgi ja alumiiniumümbrisega kinnitatud eemaldatava kattega 10 ml läbipaistvast I tüüpi borosilikaatklaasist viaal, mis sisaldab 500 mg dostarlimabi.

Igas karbis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Valmistamine/lahjendamine

Parenteraalselt manustatavaid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja värvuse muutuse suhtes. JEMPERLI on kergelt pärlendav värvitu kuni kollane lahus. Nähtavate osakeste esinemise korral tuleb viaal hävitada.

JEMPERLI on kokkusobiv infusioonikotiga, mis on valmistatud polüvinüülkloriidist (PVC) koos di(2-etüülheksüül)ftalaadi (DEHP), etüleenvinüülatsetaadi, polüetüleeni (PE), polüpropüleeni (PP) või polüolefiini seguga (PP+PE) või ilma, ning PP-st valmistatud süstlaga.

500 mg annuse saamiseks tuleb viaalist välja tõmmata 10 ml JEMPERLI't ja viia see üle naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust või glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahust sisaldavasse infusioonikotti. Lahjendatud lahuse lõplik kontsentratsioon peab jääma vahemikku 2 mg/ml ja 10 mg/ml. Infusioonilahuse kogumaht ei tohi ületada 250 ml. Selleks võib olla vaja eemaldada infusioonikotist vastav kogus lahustit enne JEMPERLI koguse lisamist infusioonikotti.

- Näiteks valmistades ette 500 mg annuse 250 ml lahusti infusioonikotis, tuleb 2 mg/ml kontsentratsiooni saamiseks eemaldada 250 ml infusioonikotist 10 ml lahustit. Seejärel tuleb viaalist välja tõmmata 10 ml JEMPERLI't ja lisada see infusioonikotti.

1000 mg annuse saamiseks tuleb võtta kaks viaali ja mõlemast tõmmata välja 10 ml JEMPERLI't (kokku 20 ml) ja viia see üle naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust või glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahust sisaldavasse infusioonikotti. Lahjendatud lahuse lõplik kontsentratsioon peab jääma vahemikku 4 mg/ml ja 10 mg/ml. Infusioonilahuse kogumaht ei tohi ületada 250 ml. Selleks võib olla vaja eemaldada infusioonikotist vastav kogus lahustit enne JEMPERLI koguse lisamist infusioonikotti.

- Näiteks valmistades ette 1000 mg annuse 250 ml lahusti infusioonikotis, tuleb 4 mg/ml kontsentratsiooni saamiseks eemaldada 250 ml infusioonikotist 20 ml lahustit. Seejärel tuleb mõlemast viaalist välja tõmmata 10 ml JEMPERLI't (kokku 20 ml) ja lisada see infusioonikotti.

Lahjendatud lahuse segamiseks tuleb kotti ettevaatlikult ümber pöörata. Infusioonikotti ei tohi loksutada. Viaali allesjäänud ravim tuleb ära hävitada.

Säilitamine

Hoida kuni valmistamiseni originaalkarbis, valguse eest kaitstult. Ettevalmistatud ravimit võib hoida kas:

- toatemperatuuril kuni 25 °C mitte kauem kui 6 tundi alates lahjendamisest kuni infusiooni lõpuni või
- külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C mitte kauem kui 24 tundi alates lahjendamisest kuni infusiooni lõpuni. Kui ravimit hoitakse külmkapis, peab lahjendatud lahus enne manustamist soojenema toatemperatuurini.

Manustamine

JEMPERLI't manustab tervishoiutöötaja intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul, kasutades infusioonipumpa. Infusioonisüsteemi voolikud peavad olema valmistatud PVC-st, plaatinaga

kõvendatud silikoonist või PP-st, ühendused PVC-st või polükarbonaadist ja nõelad roostevabast terasest. JEMPERLI manustamise ajal tuleb kasutada 0,2- või 0,22-mikronilist süsteemisest polüeetersulfoonist (PES) filtrit.

JEMPERLI't ei tohi manustada intravenoosse boolussüstena.

Mitte manustada koos teiste ravimitega sama infusioonisüsteemi kaudu.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Iirimaa
D24 YK11

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1538/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloe esmase väljastamise kuupäev: 21. aprill 2021
Müügiloe viimase uuendamise kuupäev: 15. veebruar 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken, PA, 19428
USA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana, 90
43056 San Polo di Torrile
Parma, Itaalia

Ravimi pakendi infolehel peab olema märgitud vastava partii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne JEMPERLI (dostarlimab) turustamise algust peab müügiloa hoidja iga liikmesriigi pädeva asutusega kokku leppima teavitusprogrammi sisu ja vormi.

Teavitusprogrammi eesmärk on suurendada patsientide teadlikkust dostarlimabi kasutamisega seotud võimalike immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete nähtudest ja sümptomitest.

Müügiloa hoidja peab kindlustama, et igas liikmesriigis, kus JEMPERLI't turustatakse, on kõik tervishoiutöötajad, kes võivad JEMPERLI't välja kirjutada, saanud järgmised teabematerjalid:

- Patsiendi kaart.

Patsiendi kaart peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid:

- Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete põhiliste nähtude ja sümptomite kirjeldus.
- Tähtis on teavitada raviarsti/meditsiiniõde otsekohe sümptomite tekkest või halvenemisest ning tähtis on mitte püüda ennast ise ravida.
- Tähtis on kanda patsiendi kaarti kogu aeg kaasas ja näidata seda kõigi visiitide käigus igale tervishoiutöötajale, kes ei ole raviarst (nt erakorralise meditsiini arstid).
- Sisaldab JEMPERLI välja kirjutanud raviarsti kontaktandmeid ja hoiatussõnumit tervishoiutöötajatele, kaasa arvatud erakorralise abi osutajatele, et patsient saab ravi JEMPERLI'ga.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

JEMPERLI 500 mg infusioonilahuse kontsentraat
dostarlimab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal 10 ml steriilse kontsentraadiga sisaldab 500 mg dostarlimabi.
1 ml steriilset kontsentraati sisaldab 50 mg dostarlimabi.

3. ABIAINED

Abiained: trinaatriumsitraatdihüdraat, sidrunhappe monohüdraat, arginiinvesinikkloriid, naatriumkloriid, polüsorbaat 80, süstevesi.
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1 viaal, 10 ml (500 mg)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kõlblikkusaja kohta lugege infolehest.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Iirimaa
D24 YK11

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1538/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

JEMPERLI 500 mg steriilne kontsentraat
dostarlimab
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 ml (500 mg)

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

JEMPERLI 500 mg infusioonilahuse kontsentraat dostarlimab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile patsiendi kaardi. See kaart tuleb kogu JEMPERLI'ga ravi vältel alles hoida.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on JEMPERLI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne JEMPERLI manustamist
3. Kuidas JEMPERLI't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas JEMPERLI't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on JEMPERLI ja milleks seda kasutatakse

JEMPERLI sisaldab toimeainet dostarlimabi, mis on *monoklonaalne antikeha* ehk teatud tüüpi valk, mis on loodud ära tundma ja kinnituma spetsiifilise sihtmärgi külge organismis.

JEMPERLI aitab immuunsüsteemil vähi vastu võidelda.

JEMPERLI't kasutatakse täiskasvanutel *endomeetriumi*vähiks (emaka sisekesta vähk) nimetatava vähitüübi raviks. Seda manustatakse juhtudel, kui vähk diagnoositakse esmakordselt, kui see on levinud või seda ei saa operatsiooni teel eemaldada või see on süvenenud eelneva ravi ajal või pärast seda.

JEMPERLI't võib manustada koos teiste vähivastaste ravimitega. Tähtis on läbi lugeda ka teiste teile manustatavate ravimite pakendi infolehed. Kui teil on küsimusi nende ravimite kohta, pöörduge oma arsti poole.

2. Mida on vaja teada enne JEMPERLI manustamist

JEMPERLI't ei tohi manustada

- kui olete dostarlimabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne JEMPERLI manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui teil esinevad:

- probleemid immuunsüsteemiga;
- kopsu- või hingamisprobleemid;
- maksa- või neeruprobleemid;
- tõsine lööve;
- mis tahes muud meditsiinilised probleemid.

Sümptomid, millele tuleb tähelepanu pöörata

JEMPERLI võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, mis võivad mõnikord muutuda eluohtlikeks ja lõppeda surmaga. Need kõrvaltoimed võivad tekkida igal ajal ravi käigus või isegi pärast ravi lõppu. Teil võib samaaegselt esineda rohkem kui üks kõrvaltoime.

Te peate olema teadlik võimalikest sümptomitest, et arst saaks vajadusel kõrvaltoimeid ravida.

- ➔ **Lugege informatsiooni** „Tõsiste kõrvaltoimete sümptomid“ lõigus 4. Küsimuste või murede korral pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Lapsed ja noorukid

JEMPERLI't ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja JEMPERLI

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Mõned ravimid võivad mõjutada JEMPERLI toimet:

- ravimid, mis nõrgestavad immuunsüsteemi – näiteks *kortikosteroidid*, nagu prednisoon.

- ➔ **Öelge oma arstile**, kui te võtate mõnda neist ravimitest.

Ent JEMPERLI'ga ravi saamise ajal võib arst määrata teile kortikosteroide teil esinevate kõrvaltoimete raviks.

Rasedus

- **Kui te olete rase, ei tohi teile JEMPERLI't manustada**, välja arvatud juhul, kui arst seda eriliselt soovib.
- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi manustamist nõu oma arstiga.
- JEMPERLI võib põhjustada veel sündimata lapse kahjustust või surma.
- Kui te olete rasestumisvõimeline naine, peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid JEMPERLI saamise ajal ja vähemalt 4 kuu jooksul pärast viimast annust.

Imetamine

- Kui te toidate last rinnaga, **pidage** enne selle ravimi manustamist **nõu oma arstiga**.
- **Te ei tohi imetada** ravi ajal ja vähemalt 4 kuu jooksul pärast JEMPERLI viimast annust.
- Ei ole teada, kas JEMPERLI toimeaine eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

JEMPERLI ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Ent kui teil esinevad kõrvaltoimed, mis mõjutavad keskendumisvõimet ja reaktsioonikiirust, peate olema autojuhtimisel ja masinatega töötamisel ettevaatlik.

JEMPERLI sisaldab polüsorbaat 80

Ravim sisaldab 2 mg polüsorbaat 80 igas 500 mg annuses. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

JEMPERLI sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“. Kuid enne JEMPERLI manustamist segatakse seda lahusega, mis võib sisaldada naatriumi. Öelge oma arstile, kui olete madala naatriumisisaldusega dieedil.

3. Kuidas JEMPERLI't manustatakse

JEMPERLI't manustatakse teile haiglas või kliinikus vähiravi kogemusega arsti järelevalve all.

Kui JEMPERLI't manustatakse üksinda, on JEMPERLI soovitatav annus 500 mg iga 3 nädala järel (4 annust), millele järgneb 1000 mg manustamine iga 6 nädala järel kõigi järgnevate annuste puhul.

Kui JEMPERLI't manustatakse koos karboplatiini ja paklitakseliga, on JEMPERLI soovitatav annus 500 mg iga 3 nädala järel (6 annust), millele järgneb 1000 mg manustamine iga 6 nädala järel kõigi järgnevate annuste puhul.

Arst manustab teile JEMPERLI't veenisiseselt (*intravenoosse infusioonina*) umbes 30 minuti jooksul.

Arst otsustab, mitu korda teile on vaja ravimit manustada.

Kui te unustate tulla JEMPERLI manustamise visiidile

➔ **Võtke kohe ühendust oma arsti või haiglaga**, et kokku leppida uue visiidi toimumise aeg.

Väga tähtis on mitte jätta ühtegi ravimiannust vahele.

Kui te lõpetate ravi JEMPERLI'ga

Ravi lõpetamisel võib kaduda ravimi toime. Ärge lõpetage ravi JEMPERLI'ga, kui te ei ole seda oma arstiga arutanud.

Patsiendi kaart

Selles pakendi infolehes sisalduv tähtis teave leidub patsiendi kaardil, mille on andnud teile arst. Tähtis on patsiendi kaart alles hoida ja näidata seda oma partnerile või hooldajatele.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised ja te peate teadma, millistele sümptomitele tähelepanu pöörata.

Tõsiste kõrvaltoimete sümptomid

JEMPERLI võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid. Sümptomite tekkest **peate nüüpea kui võimalik rääkima oma arstile või meditsiiniõele**. Arst võib anda teile teisi ravimeid tõsisemate tüsistuste vältimiseks ja sümptomite vähendamiseks. Arst võib otsustada, et te peate JEMPERLI annuse vahele jätma või ravi üldse lõpetama.

Haigusseisundid	Võimalikud sümptomid
Põletik kopsudes (<i>pneumoniit</i>)	• hingeldus, • valu rindkeres, • köha teke või halvenemine.
Põletik soolestikus (<i>koliit, enteriit, seedetrakti vaskuliit</i>)	• kõhulahtisus või tavalisest sagedasem roojamine, • must tõrvataoline kleepuv väljaheide; vere või lima esinemine väljaheites, • tugev kõhuvalu või hellus kõhupiirkonnas, • iiveldus, oksendamine.

Haigusseisundid	Võimalikud sümptomid
Söögitoru- ja maopõletik (ösofagiit, gastriit)	• neelamisraskus, • söögiisu vähenemine, • põletustunne rindkeres (kõrvetised), • valu rindkeres või ülakõhus, • iiveldus, oksendamine.
Maksapõletik (hepatiit)	• iiveldus, oksendamine, • söögiisu kadumine, • valu paremal pool kõhus, • naha ja silmavalgete kollasus, • tume uriin, • tavalisest kergemini tekkivad verejooksud ja verevalumid.
Sisenõrenäärmete põletik (eriti kilpnääre, ajuripats, neerupealised, kõhunääre)	• südame löögisageduse kiirenemine, • kehakaalu langus või tõus, • suurenenud higistamine, • juuste väljalangemine, • külmatunne, • kõhukinnisus, • kõhuvalu, • madalam hääl, • lihasvalud, • pearinglus või minestamine, • peavalu, mis ei taandu, või ebaharilik peavalu.
1. tüüpi suhkurtõbi, sealhulgas diabeetiline ketoatsidoos (suhkurtõvest tingitud suurenenud happesisaldus veres)	• tavalisest suurem söögiisu või janu, • tavalisest suurem urineerimisvajadus, kaasa arvatud öösiiti, • kehakaalu langus, • iiveldus, oksendamine, • kõhuvalu • väsimustunne, • ebataoline unisus, • raskendatud mõtlemine, • magusa- või puuviljalõhnaline hingehõhk, • sügav või kiire hingamine.
Neerupõletik (nefriit)	• uriini koguse või värvuse muutused, • pahklude piirkonna turse, • söögiisu kadumine, • vere esinemine uriinis.
Nahapõletik	• lööve, sügelus, kuiv nahk, ketendus või nahahaavandid, • haavandid suus, ninas, kurgus või suguelundite piirkonnas.
Südamelihase põletik (müokardiit)	• raskendatud hingamine, • pearinglus või minestustunne, • palavik, • valu ja pingetunne rindkeres, • gripitaolised sümptomid.
Peaaju- ja närvisüsteemi põletik (müasteeniline sündroom/raske müasteenia, Guillain-Barré sündroom, entsefaliit)	• kaelakangestus, • peavalu, • palavik, külmavärinad, • oksendamine, • silmade valgustundlikkus, • silmalihaste nõrkus, silmalau allavaje, • silmade kuivus ja hägune nägemine, • neelamisraskus, suukuivus,

Haigusseisundid	Võimalikud sümptomid
	• kõnehäired, • segasus ja unisus, • pearinglus, • tuimus, torkimis- või surisemistunne kätes ja jalgades, • valu, • lihasvalud, • raskendatud kõndimine või asjade tõstmine, • ebanormaalne südame löögisagedus või vererõhk.
Seljaajupõletik (<i>müeliit</i>)	• valu, • tuimus, • torkimistunne või nõrkus kätes või jalgades, • põie- või sooleprobleemid, sh sagedasem urineerimisvajadus, uriinipidamatus, raskendatud urineerimine ja kõhukinnisus.
Silmapõletik	• nägemise muutused.
Muude elundite põletik	• tugev või püsiv lihase- või liigesevalu, • tugev lihasnõrkus, • paistes või külmad käed või jalad, • väsimustunne.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Mõnedel inimestel võivad infusiooni saamisel tekkida allergiasarnased reaktsioonid. Need tekivad tavaliselt minutite või tundide jooksul, kuid võivad tekkida kuni 24 tundi pärast ravi.

Sümptomid on järgmised:

- hingeldus või vilistav hingamine;
- sügelus või lööve;
- õhetus;
- pearinglus;
- külmavärinad või värisemine;
- palavik;
- vererõhu langus (minestustunne).

Siiriku äratõukereaktsioon ja muud komplikatsioonid, sealhulgas siirik-peremehe-vastu haigus inimestel, kellele on tehtud luuüdi (tüvirakkude) siirdamine, kasutades doonori tüvirakke (allogeenne siirdamine). Need komplikatsioonid võivad olla tõsised ja lõppeda surmaga. Need võivad tekkida juhul, kui teile tehti siirdamine kas enne või pärast ravi JEMPERLI'ga. Arst jälgib teid nende komplikatsioonide suhtes.

➔ Reaktsiooni kahtluse korral **otsige kohe arstiabi**.

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud ainult JEMPERLI kasutamisel.

Väga sagedad kõrvaltoimed - (võivad tekkida **rohkem kui ühel** inimesel **10st**):

- vere punaliblede arvu vähenemine (*aneemia*);
- kilpnäärme alatalitus;
- kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine;
- naha punetus või lööve, villid nahal või limaskestadel, naha sügelus;
- liigesevalu;
- kõrge kehatemperatuur, palavik;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres.

➔ Võimalike tõsiste kõrvaltoimete sümptomid: **vt ülaltoodud tabel**.

Sagedad kõrvaltoimed - (võivad tekkida **kuni ühel** inimesel **10st**):

- kilpnäärme ületalitlus;
- neerupealiste hormoonide vähenenud eritumine (*neerupealiste puudulikkus*);
- kopsupõletik;
- soolelimaskestast põletik;
- kõhunäärmepõletik;
- maopõletik;
- maksapõletik;
- lihasevalu;
- külmavärinad;
- infusioonireaktsioon;
- infusiooni suhtes tekkiv ülitundlikkusreaktsioon

➔ Võimalike tõsiste kõrvaltoimete sümptomid: **vt ülaltoodud tabel.**

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed - (võivad tekkida **kuni ühel** inimesel **100st**):

- ajupõletik;
- vere punaliblede lagunemine (*autoimmuunne hemolüütiline aneemia*);
- ajupõhimikul asuva ajuripatsi põletik;
- kilpnäärmepõletik;
- 1. tüüpi suhkurtõbi või suhkurtõve tüsistused (*diabeetiline ketoatsidoos*);
- söögitorupõletik;
- seisund, mille puhul tekib lihaskrampid ja lihaste kiire väsimine (*raske müasteenia*);
- liigeste põletik;
- lihaste põletik;
- silma – vikerkesta (silma värvilise osa) ja ripskeha (vikerkesta ümbritseva ala) põletik;
- neerupõletik.

➔ Võimalike tõsiste kõrvaltoimete sümptomid: **vt ülaltoodud tabel.**

Muud teatatud kõrvaltoimed (esinemissagedus ei ole teada):

- tsöliaakia (mida iseloomustavad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, kõhulahtisus ja kõhupuhitus pärast gluteeni sisaldavate toitude tarbimist);
- pankreases toodetavate seedeensüümide vaegus või vähesus (pankrease eksokriinne alatalitlus).

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud JEMPERLI manustamisel koos karboplatiini ja paklitakseliga.

Väga sagedad kõrvaltoimed - (võivad tekkida **rohkem kui ühel** inimesel **10st**):

- kilpnäärme alatalitlus;
- nahalööve;
- kuiv nahk;
- kõrge kehatemperatuur, palavik;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres.

➔ Võimalike tõsiste kõrvaltoimete sümptomid: **vt ülaltoodud tabel.**

Sagedad kõrvaltoimed - (võivad tekkida **kuni ühel** inimesel **10st**):

- kilpnäärme ületalitlus;
- kopsupõletik;
- soolelimaskestast põletik;
- kõhunäärmepõletik.

➔ Võimalike tõsiste kõrvaltoimete sümptomid: **vt ülaltoodud tabel.**

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed - (võivad tekkida **kuni ühel** inimesel **100st**):

- kilpnäärmepõletik;
- neerupealiste hormoonide vähenenud eritumine (*neerupealiste puudulikkus*);
- 1. tüüpi suhkurtõbi;

- seisund, mille puhul tekib lihasnõrkus ja lihaste kiire väsimine (*müasteeniline sündroom*);
- närvipõletik, mis võib põhjustada valu, tuimust, lihasnõrkust ja kõndimisraskust (*Guillain-Barré sündroom*);
- südamelihase põletik;
- maopõletik;
- söögitoru, mao või soolestiku veresoonte põletik;
- silmapõletik;
- liigeste põletik;
- lihaste põletik;
- kogu keha haarav põletik.

➔ Võimalike tõsiste kõrvaltoimete sümptomid: **vt ülaltoodud tabel.**

Muud teatatud kõrvaltoimed (esinemissagedus ei ole teada):

- tsöliaakia (mida iseloomustavad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, kõhulahtisus ja kõhupuhitus pärast gluteeni sisaldavate toitude tarbimist);
- pankreases toodetavate seedeensüümide vaegus või vähesus (pankrease eksokriinne alatalitus).

➔ Ükskõik milliste loetletud sümptomite ilmnemisel **võtke niipea kui võimalik ühendust oma arsti või meditsiiniõega.**

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas JEMPERLI't säilitada

Teile manustatakse JEMPERLI't haiglas või kliinikus, kus selle säilitamise eest vastutavad tervishoiutöötajad.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Kui ravimit ei kasutata kohe, võib ettevalmistatud infusioonilahust hoida kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C või 6 tundi toatemperatuuril (kuni 25 °C) alates valmistamisest/lahjendamisest kuni manustamise lõpuni.

Mitte kasutada, kui ravim sisaldab nähtavaid osakesi.

Ärge hoidke kasutamata ravimit alles korduvaks manustamiseks. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida JEMPERLI sisaldab

- Toimeaine on dostarlimab.
- Üks viaal 10 ml infusioonilahuse kontsentratsiooniga (steriilne kontsentraat) sisaldab 500 mg dostarlimabi.

- 1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 50 mg dostarlimabi.
- Teised koostisosad on trinaatriumtsitraatdihüdraat (E331), sidrunhappe monohüdraat (E330), arginiinvesinikkloriid, naatriumkloriid, polüsorbaat 80 (E433) ja süstevesi (vt lõik 2).

Kuidas JEMPERLI välja näeb ja pakendi sisu

JEMPERLI on selge kuni kergelt veiklev värvitu kuni kollane lahus, põhimõtteliselt ilma vöörosakesteta.

Igas karbis on üks klaasviaal.

Müügiloo hoidja

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Iirimaa
D24 YK11

Tootja

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

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana, 90
43056 San Polo di Torrile
Parma, Itaalia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Nederland

GlaxoSmithKline BV

Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Tel: + 31 (0) 33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +385 8007870889

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Infusioonilahuse valmistamine/lahjendamine, säilitamine ja manustamine:

- Parenteraalselt manustatavaid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja värvuse muutuse suhtes. JEMPERLI on kergelt pärldendav värvitu kuni kollane lahus. Nähtavate osakeste esinemise korral tuleb viaal hävitada.
- JEMPERLI on kokkusobiv infusioonikotiga, mis on valmistatud polüvinüülkloriidist (PVC) koos di(2-etiülheksüül)ftalaadi (DEHP), etüleenvinüülatsetaadi, polüetüleen (PE), polüpropüleen (PP) või polüolefiini seguga (PP+PE) või ilma, ning PP-st valmistatud süstlaga.
- 500 mg annuse saamiseks tuleb viaalist välja tõmmata 10 ml JEMPERLI't ja viia see üle naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust või glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahust sisaldavasse infusioonikotti. Lahjendatud lahuse lõplik kontsentratsioon peab jääma vahemikku 2 mg/ml ja 10 mg/ml. Infusioonilahuse kogumaht ei tohi ületada 250 ml. Selleks võib olla vaja eemaldada infusioonikotist vastav kogus lahustit enne JEMPERLI koguse lisamist infusioonikotti.
- Näiteks valmistades ette 500 mg annuse 250 ml lahusti infusioonikotis, tuleb 2 mg/ml kontsentratsiooni saamiseks eemaldada 250 ml infusioonikotist 10 ml lahustit. Seejärel tuleb viaalist välja tõmmata 10 ml JEMPERLI't ja lisada see infusioonikotti.
- 1000 mg annuse saamiseks tuleb võtta kaks viaali ja mõlemast tõmmata välja 10 ml JEMPERLI't (kokku 20 ml) ja viia see üle naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust või glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahust sisaldavasse infusioonikotti. Lahjendatud lahuse lõplik kontsentratsioon peab jääma vahemikku 4 mg/ml ja 10 mg/ml. Infusioonilahuse kogumaht ei tohi ületada 250 ml. Selleks võib olla vaja eemaldada infusioonikotist vastav kogus lahustit enne JEMPERLI koguse lisamist infusioonikotti.
- Näiteks valmistades ette 1000 mg annuse 250 ml lahusti infusioonikotis, tuleb 4 mg/ml kontsentratsiooni saamiseks eemaldada 250 ml infusioonikotist 20 ml lahustit. Seejärel tuleb mõlemast viaalist välja tõmmata 10 ml JEMPERLI't (kokku 20 ml) ja lisada see infusioonikotti.
- Lahjendatud lahuse segamiseks tuleb kotti ettevaatlikult ümber pöörata. Infusioonikotti ei tohi loksutada. Viaali allesjäänud ravim tuleb ära hävitada.
- Hoida kuni valmistamiseni originaalkarbis, valguse eest kaitstult. Ettevalmistatud annust võib hoida kas:
 - toatemperatuuril kuni 25 °C mitte kauem kui 6 tundi alates lahjendamisest kuni infusiooni lõpuni või
 - külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C mitte kauem kui 24 tundi alates lahjendamisest kuni infusiooni lõpuni. Kui ravimit hoitakse külmkapis, peab lahjendatud lahus enne manustamist soojenema toatemperatuurini.
- JEMPERLI't manustab tervishoiutöötaja intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul, kasutades infusioonipumpa.
- Infusioonisüsteemi voolikud peavad olema valmistatud PVC-st, plaatinaga kõvendatud silikoonist või PP-st, ühendused PVC-st või polükarbonaadist ja nõelad roostevabast terasest.
- JEMPERLI manustamise ajal tuleb kasutada 0,2- või 0,22-mikronilist süsteemisest polüetersulfoonist (PES) filtrit.
- JEMPERLI't ei tohi manustada intravenoosse boolussüstena.
- Mitte manustada koos teiste ravimitega sama infusioonisüsteemi kaudu

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.