

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

JEMPERLI 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 10 ml:n injektioampulli infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää 500 mg dostarlimabia.

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää 50 mg dostarlimabia.

Dostarlimabi on immunoglobuliini G4 (IgG4) -isotyypin humanisoitu monoklonaalinen PD-1:n (programmed cell death protein-1) vasta-aine, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla nisäkäsoluissa (kiinanhamsterin munasarjasoluissa).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai keltainen liuos, jossa ei ole käytännössä lainkaan näkyviä hiukkasia.

Infuusiokonsentraatin, liuosta varten pH on noin 6,0 ja osmolaliteetti noin 300 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

JEMPERLI on tarkoitettu käytettäväksi yhdistelmähoitona karboplatiinin ja paklitakselin kanssa primaarisen pitkälle edenneen tai uusiutuneen kohdun limakalvon syövän ensilinjan hoitoon aikuispotilaille, joille harkitaan systeemistä hoitoa.

JEMPERLI on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana mismatch repair deficient (dMMR) / microsatellite instability-high (MSI-H) -tyyppisen, uusiutuneen tai pitkälle edenneen kohdun limakalvon syövän hoitoon aikuispotilaille, kun syöpä on edennyt aiemman platinaa sisältävän hoito-ohjelman aikana tai sen jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa ja sitä tulee valvoa syövän hoitoon perehtyneen erikoislääkärin toimesta.

Kasvaimen dMMR-/MSI-H-status on määrittävä validoidulla testausmenetelmällä, kuten IHC-, PCR- tai NGS-menetelmällä* (tiedot tutkimuksissa käytetyistä määrityksistä, ks. kohta 5.1).

*IHC = immunohistokemiallinen; PCR = polymeerasiketjureaktio; NGS = uuden sukupolven sekvensointi.

Annostus

JEMPERLI-yhdistelmähoito karboplatiinin ja paklitakselin kanssa

Kun JEMPERLI-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona karboplatiinin ja paklitakselin kanssa, on perehdyttävä yhdistelmähoidossa käytettävien valmisteiden valmisteyhteenvetoihin (ks. myös kohta 5.1).

Suosittelun annos on 500 mg dostarlimabia 3 viikon välein yhdistelmänä 3 viikon välein annettavan karboplatiinin ja paklitakselin kanssa 6 hoitojakson ajan ja tämän jälkeen 1 000 mg dostarlimabia monoterapiana 6 viikon välein kaikkien seuraavien hoitojaksojen ajan.

Hoito-ohjelma yhdistelmähoitona karboplatiinin ja paklitakselin kanssa esitetään taulukossa 1.

Taulukko 1. Hoito-ohjelma: JEMPERLI-yhdistelmähoito karboplatiinin ja paklitakselin kanssa

	500 mg 3 viikon välein yhdessä karboplatiinin ja paklitakselin kanssa ^a (1 hoitojakso = 3 viikkoa)						1000 mg 6 viikon välein monoterapiana, kunnes tauti etenee tai ilmenee toksisuutta, jota ei voida hyväksyä, tai enintään 3 vuoden ajan (1 hoitojakso = 6 viikkoa)			
Hoito- jakso	Hoito- jakso 1	Hoito- jakso 2	Hoito- jakso 3	Hoito- jakso 4	Hoito- jakso 5	Hoito- jakso 6	Hoito- jakso 7	Hoito- jakso 8	Hoito- jakso 9	Antoa jatketaan 6 viikon välein
Viikko	1	4	7	10	13	16	19	25	31	

Hoitojaksojen 6 ja 7 välissä 3 viikkoa

^a Dostarlimabi annetaan ennen karboplatiinia ja paklitakselia samana päivänä.

Dostarlimabin antoa jatketaan suositeltua aikataulua noudattaen, kunnes tauti etenee tai potilaalla ilmenee toksisuutta, jota ei voida hyväksyä, tai enintään kolmen vuoden ajan (ks. kohta 5.1).

JEMPERLI-monoterapia

Suosittelun annos monoterapiassa on 500 mg dostarlimabia 3 viikon välein 4 hoitojakson ajan ja tämän jälkeen 1 000 mg 6 viikon välein kaikkien seuraavien hoitojaksojen ajan.

Hoito-ohjelma monoterapiana esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2. Hoito-ohjelma: JEMPERLI-monoterapia

	500 mg 3 viikon välein (1 hoitojakso = 3 viikkoa)				1 000 mg 6 viikon välein, kunnes tauti etenee tai ilmenee toksisuutta, jota ei voida hyväksyä (1 hoitojakso = 6 viikkoa)			
Hoito- jakso	Hoitojakso 1	Hoitojakso 2	Hoitojakso 3	Hoitojakso 4	Hoitojakso 5	Hoitojakso 6	Hoitojakso 7	Antoa jatketaan 6 viikon välein
Viikko	1	4	7	10	13	19	25	

Hoitojaksojen 4 ja 5 välissä 3 viikkoa

Dostarlimabin antoa jatketaan suositeltua aikataulua noudattaen, kunnes tauti etenee tai potilaalla ilmenee toksisuutta, jota ei voida hyväksyä (ks. kohta 5.1.).

Annosmuutokset

Annoksen pienentämistä ei suositella. Annoksen siirtäminen tai hoidon keskeytys voi olla tarpeen yksilöllisen turvallisuuden ja siedettävyyden perusteella. Haittavaikutusten takia tehtäväksi suositellut muutokset esitetään taulukossa 3.

Tarkemmat ohjeet immuunivälitteisten haittavaikutusten ja infuusioreaktioiden hoitoon on kuvattu kohdassa 4.4.

Taulukko 3. Suositeltavat JEMPERLI-annosmuutokset		
Immuunivälitteiset haittavaikutukset	Vaikeusaste^a	Annosmuutokset
Koliitti	2 tai 3	Hoito tauotetaan. Hoito aloitetaan uudelleen, kun toksisuus on korjautunut asteen 0 tai 1 tasolle.
	4	Hoito lopetetaan pysyvästi.
Hepatiitti	Aste 2; ASAT ^b tai ALAT ^c > 3–5 × ULN ^d tai kokonaisbilirubiini > 1,5 – 3 × ULN	Hoito tauotetaan. Hoito aloitetaan uudelleen, kun toksisuus on korjautunut asteen 0 tai 1 tasolle.
	Aste ≥ 3; ASAT tai ALAT > 5 × ULN tai kokonaisbilirubiini > 3 × ULN	Hoito lopetetaan pysyvästi (ks. poikkeus jäljempänä) ^e .
Tyypin 1 diabetes	3 tai 4 (hyperglykemia)	Hoito tauotetaan. Hoito aloitetaan uudelleen, jos haittaa hoidetaan asianmukaisesti ja potilas on kliinisesti ja metabolisesti stabiili.
Hypofysiitti tai lisämunuaisten vajaatoiminta	2, 3 tai 4	Hoito tauotetaan. Hoito aloitetaan uudelleen, kun toksisuus on korjautunut asteen 0 tai 1 tasolle. Hoito lopetetaan pysyvästi, jos toksisuus uusiutuu tai pahenee riittävän hormonihoidon aikana.
Kilpirauhasen vajaatoiminta tai liikatoiminta	3 tai 4	Hoito tauotetaan. Hoito aloitetaan uudelleen, kun toksisuus on korjautunut asteen 0 tai 1 tasolle.

Taulukko 3. Suositeltavat JEMPERLI-annosmuutokset		
Immuunivälitteiset haittavaikutukset	Vaikeusaste ^a	Annosmuutokset
Pneumoniitti	2	Hoito tauotetaan. Hoito aloitetaan uudelleen, kun toksisuus on korjautunut asteen 0 tai 1 tasolle. Jos asteen 2 toksisuus uusiutuu, hoito lopetetaan pysyvästi.
	3 tai 4	Hoito lopetetaan pysyvästi.
Nefriitti	2	Hoito tauotetaan. Hoito aloitetaan uudelleen, kun toksisuus on korjautunut asteen 0 tai 1 tasolle.
	3 tai 4	Hoito lopetetaan pysyvästi.
Eksfoliativiset ihoreaktiot (esim. Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)- ja DRESS-oireyhtymät)	Epäilty	Hoito tauotetaan epäiltäessä minkä tahansa asteen tilaa. Hoito aloitetaan uudelleen, kun toksisuus on korjautunut asteen 0 tai 1 tasolle, jos tilaa ei ole vahvistettu.
	Vahvistettu	Hoito lopetetaan pysyvästi.
Myokardiitti	2,3 tai 4	Hoito lopetetaan pysyvästi.
Vaikea neurologinen toksisuus (myasteeninen oireyhtymä / myasthenia gravis, Guillain–Barrén oireyhtymä, enkefaliitti, transversaalimyeliitti)	2,3 tai 4	Hoito lopetetaan pysyvästi.
Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset (mm. myosiitti, sarkoidoosi, autoimmuunihemolyyttinen anemia, pankreatiitti, iridosykliitti, uveiitti, diabeettinen ketoasidoosi, nivelkipu, kiinteän elimen siirteen hyljintä, kääntheishyljintä)	3	Hoito tauotetaan. Hoito aloitetaan uudelleen, kun toksisuus on korjautunut asteen 0 tai 1 tasolle.
	4	Hoito lopetetaan pysyvästi.
Immuunivälitteisten haittavaikutusten uusiutuminen sen jälkeen, kun haitta on korjautunut asteen ≤ 1 tasolle (pois lukien pneumoniitti, ks. edellä)	3 tai 4	Hoito lopetetaan pysyvästi.
Muut haittavaikutukset	Vaikeusaste ^a	Annosmuutokset

Taulukko 3. Suositeltavat JEMPERLI-annosmuutokset		
Immuunivälitteiset haittavaikutukset	Vaikeusaste ^a	Annosmuutokset
Infuusioreaktiot	2	Hoito tauotetaan. Jos haitta korjautuu 1 tunnin kuluessa tauottamisesta, antoa voidaan jatkaa alkuperäistä 50 % pienemmällä infuusionopeudella, tai antoa voidaan jatkaa esilääkityksen kera, kun oireet ovat hävinneet. Jos asteen 2 haitta uusiutuu riittävän esilääkityksen yhteydessä, hoito lopetetaan pysyvästi.
	3 tai 4	Hoito lopetetaan pysyvästi.

^a Toksisuusasteet perustuvat National Cancer Institute -organisaation Common Terminology Criteria for Adverse Events -kriteereihin (CTCAE, versio 5.0).

^b ASAT = aspartaattiaminotransferaasi

^c ALAT = alaniiniaminotransferaasi

^d ULN = viitealueen yläraja

^e Jos potilaalla, jolla on maksametastasointi, on hoidon alkaessa asteen 2 ASAT- tai ALAT-arvon suurenema ja ASAT- tai ALAT-arvo suurenee $\geq 50\%$ suhteessa lähtötilanteeseen ja suurenema säilyy vähintään 1 viikon ajan, hoito on lopetettava pysyvästi.

Potilaskortti

Kaikkien JEMPERLI-valmisteiden määrääjien on kerrottava potilaalle potilaskortista ja annettava toimintaohjeet immuunivälitteisten haittavaikutusten minkä tahansa oireen ilmaantumisen varalle. Lääkäri antaa potilaskortin kaikille potilaille.

Erityisryhmät

Iäkkäät

65-vuotiaille ja sitä iäkkäämmille potilaille ei suositella annoksen muuttamista.

Dostarlimabin käytöstä 75 vuotta täyttäneiden potilaiden hoidossa on niukasti tietoa (ks. kohta 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Tietoja on niukasti potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta ja jotka saavat dialyysihoitoa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla maksan vajaatoiminta on lievä. Tietoja on niukasti käytöstä potilailla, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta eikä lainkaan käytöstä potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

JEMPERLI-valmisteiden turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

JEMPERLI on tarkoitettu annettavaksi vain infuusiona laskimoon. JEMPERLI annetaan infuusiopumpulla laskimoon 30 minuuttia kestävästä infuusiona.

JEMPERLI-valmistetta ei saa antaa nopeana injektiona / bolusinjektiona laskimoon.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Immuunivälitteiset haittavaikutukset

Immuunivälitteisiä, mahdollisesti vaikeita tai kuolemaan johtavia haittavaikutuksia, voi esiintyä potilailla, joita hoidetaan PD-1/PD-L1-reittiä estävillä vasta-aineilla, kuten dostarlimabilla. Immuunivälitteiset haittavaikutukset ilmaantuvat yleensä PD-1/PD-L1-reittiä estävillä vasta-aineilla toteutettavan hoidon aikana, mutta oireita voi ilmetä myös hoidon päätyttyä. Immuunivälitteisiä haittavaikutuksia voi esiintyä missä tahansa elimessä tai kudoksessa ja useammassa elinjärjestelmässä samanaikaisesti. Tässä kohdassa luetellut tärkeät immuunivälitteiset haittavaikutukset eivät sisällä kaikkia mahdollisia vaikeita ja kuolemaan johtavia immuunivälitteisiä vaikutuksia.

Immuunivälitteisten haittavaikutusten varhainen tunnistaminen ja hoito on keskeistä PD-1/PD-L1-reittiä estävien vasta-aineiden turvallisen käytön varmistamiseksi. Potilaita on tarkkailtava immuunivälitteisten haittavaikutusten oireiden ja löydösten varalta. Hematologiset ja kliinisen kemian tutkimukset, mukaan lukien maksan, munuaisen ja kilpirauhasen toimintakokeet, on arvioitava lähtötilanteessa ja määräajoin hoidon aikana. Jos immuunivälitteistä haittavaikutusta epäillään, riittävä arviointi, mukaan lukien erikoislääkärin konsultaatio, on varmistettava.

Haittavaikutuksen vaikeusasteesta riippuen dostarlimabihoito on tauotettava tai lopetettava pysyvästi ja annettava kortikosteroideja (1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaavaa) tai muuta asianmukaista hoitoa (ks. jäljempänä sekä kohta 4.2). Jos haitta korjautuu asteen ≤ 1 tasolle, aloitetaan kortikosteroidiannoksen purku, ja sitä jatketaan 1 kuukauden ajan tai pidempään. Jos potilaiden immuunivälitteisiä haittavaikutuksia ei saada hallintaan kortikosteroideilla, niukkojen kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella voidaan harkita muiden systeemisten immunosuppressiivisten lääkeaineiden antoa. Endokrinopatioihin on aloitettava tarvittaessa hormonikorvaushoito.

Dostarlimabihoito on lopetettava pysyvästi, jos mikä tahansa asteen 3 immuunivälitteinen haittavaikutus uusiutuu tai jos potilaalle ilmaantuu mikä tahansa asteen 4 immuunivälitteinen haittavaikutus, ellei kyseessä ole hormonikorvaushoidolla hallintaan saatava endokrinopatia tai ellei taulukossa 3 ole mainittu muuta.

Immuunivälitteinen pneumoniitti

Dostarlimabia saaneilla potilailla on ilmoitettu pneumoniittia (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava pneumoniitin oireiden ja löydösten varalta. Pneumoniittiepäily on vahvistettava röntgenkuvauksella, ja muut syyt on suljettava pois. Pneumoniittitapauksissa dostarlimabihoitoa on muutettava ja potilaalle on annettava kortikosteroidihoitoa (ks. kohta 4.2).

Immuunivälitteinen koliitti

Dostarlimabi voi aiheuttaa immuunivälitteisen koliitin (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava koliitin oireiden ja löydösten varalta, ja jos koliitti ilmaantuu, dostarlimabihoitoa on muutettava ja potilaalle on annettava ripulilääkkeitä ja kortikosteroidihoitoa (ks. kohta 4.2).

Immuunivälitteinen hepatiitti

Dostarlimabi voi aiheuttaa immuunivälitteisen hepatiitin (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava maksatoiminnan muutosten varalta määräajoin kuten aiheellista kliinisen arvioinnin perusteella, ja hepatiitin hoidossa dostarlimabihoitoa on muutettava ja potilaalle on annettava kortikosteroidihoitoa (ks. kohta 4.2).

Immuunivälitteiset endokrinopatiat

Immuunivälitteisiä endokrinopatioita (mukaan lukien kilpirauhasen vajaatoiminta, kilpirauhasen liikatoiminta, tyreoidiitti, hypofysiitti, tyypin 1 diabetes, diabeettinen ketoasidoosi ja lisämunuaisten vajaatoiminta) on ilmoitettu dostarlimabia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Kilpirauhasen vajaatoiminta ja liikatoiminta

Immuunivälitteistä kilpirauhasen vajaatoimintaa ja liikatoimintaa (mukaan lukien tyreoidiitti) on esiintynyt dostarlimabia saaneilla potilailla, ja kilpirauhasen liikatoiminnan jälkeen voi esiintyä vajaatoimintaa. Potilaita on seurattava kilpirauhastoimintakokeiden tulosten poikkeavuuksien varalta ennen hoitoa ja määräajoin hoidon aikana sekä kuten aiheellista kliinisen arvioinnin perusteella. Immuunivälitteistä kilpirauhasen vajaatoimintaa ja liikatoimintaa (mukaan lukien tyreoidiitti) tulee hoitaa kohdassa 4.2 suositellulla tavalla.

Lisämunuaisten vajaatoiminta

Dostarlimabia saaneilla potilailla on esiintynyt immuunivälitteistä lisämunuaisten vajaatoimintaa. Potilaita on seurattava lisämunuaisten vajaatoiminnan kliinisten oireiden ja löydösten varalta. Oireista lisämunuaisten vajaatoimintaa tulee hoitaa kohdassa 4.2 suositellulla tavalla.

Immuunivälitteinen nefriitti

Dostarlimabi voi aiheuttaa immuunivälitteisen nefriitin (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava munuaistoiminnan muutosten varalta, ja nefriitin hoidossa dostarlimabihoitoa on muutettava ja potilaalle on annettava kortikosteroidihoitoa (ks. kohta 4.2).

Immuunivälitteinen ihottuma

Dostarlimabia saaneilla potilailla on ilmoitettu immuunivälitteistä ihottumaa, mukaan lukien pemfigoidia (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava ihottuman oireiden ja löydösten varalta. Eksfoliativisia ihoreaktioita tulee hoitaa kohdassa 4.2 suositellulla tavalla. PD-1:n estäjillä hoidetuilla potilailla on ilmoitettu Stevens–Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysia.

Varovaisuutta on noudatettava, jos dostarlimabin käyttöä harkitaan potilaalle, jolle on aiemmin ilmaantunut vaikea tai henkeä uhkaava ihon haittavaikutus muun immuunivastetta stimuloivan syöpälääkkeen käytön aikana.

Immuunivälitteinen nivelkipu

Dostarlimabia saaneilla potilailla on ilmoitettu immuunivälitteistä nivelkipua (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava nivelkivun oireiden ja löydösten varalta. Epäilty immuunivälitteinen nivelkipu on vahvistettava ja muut syyt on suljettava pois. Nivelkiputapauksissa dostarlimabihoitoa on muutettava ja potilaalle on annettava kortikosteroidihoitoa (ks. kohta 4.2).

Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset

Dostarlimabin vaikutusmekanismista johtuen muita mahdollisia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia voi esiintyä, myös mahdollisesti vakavia tapahtumia (esim. myosiitti, myokardiitti, enkefaliitti, demyelinoiva neuropatia [mukaan lukien Guillain–Barrén oireyhtymä], sarkoidoosi). Alle 1 %:lla dostarlimabimonoterapiaa saaneista potilaista ilmoitettuja kliinisesti merkittäviä immuunivälitteisiä haittavaikutuksia ovat enkefaliitti, autoimmuunihemolyyttinen anemia, pankreatiitti, iridosykliitti ja uveiitti. Potilaita on seurattava immuunivälitteisten haittavaikutusten oireiden ja löydösten varalta ja hoidettava kohdassa 4.2 kuvatulla tavalla. Kiinteän elimen siirteen hyljintää on ilmoitettu PD-1:n estäjillä hoidetuilla potilailla markkinoilletulon jälkeen. Dostarlimabihoito voi suurentaa hyljintäriskiä kiinteä elimen siirteen saajilla. Dostarlimabihoiton hyöty verrattuna mahdollisen elinsiirteen hyljinnän riskiin on otettava huomioon kyseisillä potilailla.

Kuolemaan johtavia ja muita vakavia komplikaatioita voi esiintyä, jos potilas saa allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirron ennen PD-1/PD-L1-reittiä estävää vasta-ainehoittoa tai tällaisen hoidon jälkeen. Siirteisiin liittyviä komplikaatioita ovat hyperakuutti käänteishyljintä, akuutti käänteishyljintä, krooninen käänteishyljintä, maksan veno-okklusiivinen tauti kevytesihoidon jälkeen ja steroideja vaativa kuumeoireyhtymä (ilman tunnistettua infektion aiheuttajaa). Näitä komplikaatioita voi esiintyä huolimatta PD-1/PD-L1:n eston ja allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirron välillä annetusta hoidosta. Potilaita on seurattava tarkasti siirteisiin liittyvien komplikaatioiden merkkien varalta, ja komplikaatioiden hoito on aloitettava ripeästi. Ennen allogeenista hematopoieettista kantasolusiirtoa tai siirron jälkeen annettavan, PD-1/PD-L1-reittiä estävän vasta-ainehoidon hyödyt ja riskit on punnittava.

Infuusioreaktiot

Dostarlimabi voi aiheuttaa infuusioreaktioita, jotka voivat olla vaikeita (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy vaikea (aste 3) tai henkeä uhkaava (aste 4) infuusioreaktio, infuusio on keskeytettävä ja hoito lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Potilaat, jotka suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista

GARNET-tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli jokin seuraavista: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -toimintakykyluokka lähtötilanteessa ≥ 2 ; hallitsemattomat keskushermoston metastaasit tai meningeaalinen karsinoosi; muu maligniteetti edeltävien 2 vuoden aikana; immuunipuutos tai immunosuppressiivinen hoito 7 vuorokauden aikana ennen 1. annosta; aktiivinen HIV-, hepatiitti B tai hepatiitti C -infektio; aktiivinen autoimmuunisairaus, joka on vaatinut systeemistä hoitoa edeltävien 2 vuoden aikana (pois lukien korvaushoito); interstitiaalinen keuhkosairaus anamneesissa tai rokotus elävällä rokotteella 14 vuorokauden aikana ennen 1. annosta.

RUBY-tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli jokin seuraavista: samanaikainen maligniteetti, tai aiempi invasiivinen maligniteetti muualla kuin kohdun limakalvossa ja joiden tauditon aika oli ollut < 3 vuotta tai tähän maligniteettiin oli annettu mitä tahansa aktiivihoidoa edeltävien 3 vuoden aikana; hallitsemattomat keskushermoston metastaasit tai meningeaalinen karsinoosi, tai molemmat; anamneesissa HIV-infektio tai aktiivinen hepatiitti B tai hepatiitti C; immuunipuutos tai immunosuppressiivinen hoito 7 vuorokauden aikana ennen 1. annosta; suureksi katsottu lääketieteellinen riski vakavan, huonossa hoitotasapainossa olevan lääketieteellisen tilan, ei-malignin systeemisen taudin tai systeemistä hoitoa vaativan infektion vuoksi tai rokotus elävällä rokotteella 30 vuorokauden aikana ennen 1. tutkimuslääkeannosta, tutkimushoidon aikana tai viimeistä tutkimuslääkeannosta seuraavien 180 vuorokauden aikana.

Mahdollisen suurentuneen riskin huolellisen arvion jälkeen näille potilaille voidaan dostarlimabia käyttää yhdessä muun asianmukaisen hoidon kanssa.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 500 mg:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Monoklonaliset vasta-aineet kuten dostarlimabi eivät ole CYP450-entsyymien tai kuljettajaproteiinien substraatteja. Dostarlimabi ei ole sytokiini eikä todennäköisesti sytokiinimodulaattori. Dostarlimabin ja pienimolekyylisten vaikuttavien aineiden farmakokineettiset yhteisvaikutukset eivät myöskään ole todennäköisiä. Vasta-aineiden kohdalla ei ole näyttöä yhteisvaikutuksesta, joka tapahtuu lysosomien hajottamistoiminnasta aiheutuvan ei-spesifisen puhdistuman välityksellä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy

Dostarlimabin antoon liittyy riski naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä dostarlimabihoidon aikana ja 4 kuukautta viimeisen dostarlimabiannoksen jälkeen.

Raskaus

Dostarlimabin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Vaikutusmekanisminsa perusteella dostarlimabi voi aiheuttaa haitallisia farmakologisia vaikutuksia sikiölle, jos sitä annetaan raskauden aikana.

Dostarlimabia ei ole tutkittu eläinten lisääntymis- ja kehitystutkimuksissa. PD-1/PD-L1-reitin esto voi kuitenkin suurentaa kehittyvän sikiön immuunivälitteisen hyljinnän riskiä johtaen sikiökuolemaan (ks. kohta 5.3). Ihmisen immunoglobuliinien (IgG4) tiedetään läpäisevän istukkaesteen joten dostarlimabi (IgG4) saattaa siirtyä äidistä kehittyvään sikiöön.

JEMPERLI-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä tehokasta ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö dostarlimabi/metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon.

Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

JEMPERLI-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana, ja imetystä on vältettävä vähintään 4 kuukautta viimeisen dostarlimabiannoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Dostarlimabin vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

JEMPERLI-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Dostarlimabiin liittyi yleisimmin immuunivälitteisiä haittavaikutuksia. Useimmat niistä, mukaan lukien vaikeat haittavaikutukset, hävisivät asianmukaisen lääketieteellisen hoidon aloittamisen jälkeen tai dostarlimabihoidon tauottamisen jälkeen (ks. ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus” jäljempänä).

Dostarlimabi monoterapiana

Dostarlimabin turvallisuutta on arvioitu GARNET-tutkimuksessa 605 potilaalla, jotka saivat dostarlimabia monoterapiana kohdun limakalvon syövän tai muun pitkälle edenneen kiinteän kasvaimen hoitoon. Joukkoon sisältyi 153 potilasta, joilla oli pitkälle edennyt tai uusiutunut dMMR-/MSI-H-tyyppinen kohdun limakalvon syöpä. Potilaat saivat 500 mg annoksia 3 viikon välein 4 hoitajakson ajan ja tämän jälkeen 1 000 mg 6 viikon välein kaikkien seuraavien hoitajaksojen ajan.

Potilailla, joilla oli pitkälle edenneitä tai uusiutuneita kiinteitä kasvaimia (N = 605), yleisimmät haittavaikutukset (> 10 %) olivat anemia (28,6 %), ripuli (26,0 %), pahoinvointi (25,8 %), oksentelu

(19,0 %), nivelkipu (17,0 %), kutina (14,2 %), ihottuma (13,2 %), kuume (12,4 %), ASAT-arvon suureneminen (11,2 %) ja kilpirauhasen vajaatoiminta (11,2 %). JEMPERLI-hoito lopetettiin pysyvästi hättäväsikuteksen takia 38 potilaalla (6,3 %); valtaosa tapahtumista oli immuunivälitteisiä. Hättäväsikutukset olivat vakavia 11,2 %:lla potilaista; useimmat vakavat hättäväsikutukset olivat immuunivälitteisiä (ks. kohta 4.4).

GARNET-tutkimuksessa dMMR-/MSI-H-tyyppistä kohdun limakalvon syöpää sairastaneiden potilaiden (N = 153) turvallisuusprofiili ei ollut erilainen verrattuna koko monoterapiapopulaatioon, jonka tiedot on esitetty taulukossa 4.

Dostarlimabi yhdistelmähoitona karboplatiinin ja paklitakselin kanssa

Dostarlimabin turvallisuutta on arvioitu RUBY-tutkimuksessa 241 potilaalla, jotka saivat dostarlimabia yhdistelmähoitona karboplatiinin ja paklitakselin kanssa primaarisen pitkälle edenneen tai uusiutuneen kohdun limakalvon syövän hoitoon. Potilaat saivat dostarlimabia 500 mg 3 viikon välein 6 hoitajakson ajan ja tämän jälkeen 1 000 mg 6 viikon välein kaikkien seuraavien hoitajaksojen ajan.

Potilailla, joilla oli primaarinen pitkälle edennyt tai uusiutunut kohdun limakalvon syöpä (N = 241), yleisimmät hättäväsikutukset ($\geq 10\%$) olivat ihottuma (23,2 %), makulopapulaarinen ihottuma (14,5 %), kilpirauhasen vajaatoiminta (14,5 %), kuume (12,9 %), ALAT-arvon suureneminen (12,9 %), ASAT-arvon suureneminen (12,0 %) ja ihon kuivuus (10,0 %). JEMPERLI-hoito lopetettiin pysyvästi lääkkeestä aiheutuneiden hättäväsikutusten takia 12 potilaalla (5,0 %); valtaosa tapahtumista oli immuunivälitteisiä. Hättäväsikutukset olivat vakavia 5,8 %:lla potilaista. Yleisin ($> 1\%$) vakava hättäväsikutus oli kuume (2,9 %). Yleisin ($> 10\%$) immuunivälitteinen hättäväsikutus oli kilpirauhasen vajaatoiminta (12,0 %), ja yleisin ($> 1\%$) hoidon lopettamiseen johtanut immuunivälitteinen hättäväsikutus oli makulopapulaarinen ihottuma (1,2 %) (ks. kohta 4.4).

Hättäväsikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa dostarlimabille monoterapiana tai yhdistelmäsolunsalpaajahoidon osana ilmoitetut hättäväsikutukset luetellaan taulukossa 4 elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaan. Dostarlimabi monoterapiana -sarakeessa esitetyt hättäväsikutusten esiintymistiheydet perustuvat kaikista syistä johtuneiden hättätapahtumien esiintymistiheyksiin GARNET-tutkimuksessa 605:llä dostarlimabimonoterapiaa saaneella potilaalla, joilla oli pitkälle edenneitä tai uusiutuneita kiinteitä kasvaimia. Hoidon keston mediaani tutkimuksessa oli 24 viikkoa (vaihteluväli: 1–229 viikkoa). Ellei toisin ole mainittu, dostarlimabi yhdistelmäsolunsalpaajahoidon osana -sarakeessa esitetyt hättäväsikutusten esiintymistiheydet perustuvat kaikista syistä johtuneiden hättätapahtumien esiintymistiheyksiin RUBY-tutkimuksessa 241:llä dostarlimabia yhdistelmähoitona karboplatiinin ja paklitakselin kanssa saaneella potilaalla, joilla oli primaarinen pitkälle edennyt tai uusiutunut kohdun limakalvon syöpä. Hoidon keston mediaani tutkimuksessa oli 43 viikkoa (vaihteluväli 3–193 viikkoa). Lisätietoja dostarlimabin turvallisuudesta osana yhdistelmähoitoa karboplatiinin ja paklitakselin kanssa löytyy yhdistelmähoidossa käytettävien valmisteiden valmisteyhteenvedoista.

Hättäväsikutuksia, joita tiedetään esiintyvän monoterapiana annetun dostarlimabin tai yksinään annetun karboplatiini- tai paklitakselihoitoon yhteydessä, voi esiintyä myös näiden lääkevalmisteiden yhdistelmäkäytön yhteydessä, vaikka kyseisiä vaikutuksia ei olisi ilmoitettu dostarlimabin yhdistelmäkäyttöä karboplatiinin ja paklitakselin kanssa käsitelleissä kliinisissä tutkimuksissa. Hättäväsikutukset luokitellaan elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 4: Haittavaikutukset dostarlimabia saaneilla potilailla

	Dostarlimabi monoterapiana	Dostarlimabi yhdistelmäsolunsalpaajahoidon osana
Veri ja imukudos		
Hyvin yleinen	Anemia ^a	
Umpieritys		
Hyvin yleinen	Kilpirauhasen vajaatoiminta ^{*b}	Kilpirauhasen vajaatoiminta ^e
Yleinen	Kilpirauhasen liikatoiminta*, lisämunuaisten vajaatoiminta*	Kilpirauhasen liikatoiminta
Melko harvinainen	Tyreoidiitti ^{*c} , hypofysiitti ^d	Tyreoidiitti, lisämunuaisten vajaatoiminta
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
Melko harvinainen	Tyypin 1 diabetes, diabeettinen ketoasidoosi	Tyypin 1 diabetes
Hermosto		
Melko harvinainen	Enkefaliitti, myasthenia gravis	Myasteeninen oireyhtymä ^f
Silmät		
Melko harvinainen	Uveiitti ^g	Uveiitti
Sydän		
Melko harvinainen		Myokardiitti ^h
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
Yleinen	Pneumoniitti ^{*i}	Pneumoniitti
Ruoansulatuselimistö		
Hyvin yleinen	Ripuli, pahoinvointi, oksentelu	
Yleinen	Koliitti ^{*j} , pankreatiitti ^k , gastriitti	Koliitti ^l , pankreatiitti
Melko harvinainen	Esofagiitti	Immuunivälitteinen gastriitti ^f , maha-suolikanavan vaskuliitti ^f
Maksa ja sappi		
Yleinen	Hepatiitti ^{*m}	
Iho ja ihonalainen kudος		
Hyvin yleinen	Ihottuma ^{*n} , kutina	Ihottuma ^o , ihon kuivuus
Luusto, lihakset ja sidekudos		
Hyvin yleinen	Nivelkipu [*]	
Yleinen	Lihaskipu	
Melko harvinainen	Immuunivälitteinen niveltulehdus, polymyalgia rheumatica, immuunivälitteinen myosiitti	Immuunivälitteinen niveltulehdus, myosiitti ^p
Munuaiset ja virtsatiet		
Melko harvinainen	Nefriitti ^{*q}	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Hyvin yleinen	Kuume	Kuume
Yleinen	Vilunväristykset	
Melko harvinainen		Systeeminen tulehdusvaste (SIRS-oireyhtymä) ^p
Tutkimukset		
Hyvin yleinen	Transaminaasiarvojen suureneminen ^r	ALAT-arvon suureneminen, ASAT-arvon suureneminen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot		
Yleinen	Infuusioreaktio ^{*s}	

* Ks. kohta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

^a Sisältää anemian ja autoimmuunihemolyyttisen anemian

^b Sisältää hypotyreoosin ja autoimmuunihypotyreoosin

^c Sisältää tyreoidiitin ja autoimmuunityreoidiitin

- ^d Sisältää hypofysiitin ja lymfosyyttisen hypofysiitin
- ^e Sisältää hypotyreoosin ja immuunivälitteisen hypotyreoosin
- ^f Ilmoitettu meneillään olevassa sokkoutetussa dostarlimabiyhdistelmähoitoa koskevassa tutkimuksessa; arvioitu esiintymistiheysluokka
- ^g Sisältää uveiitin ja iridosykliitin
- ^h Sisältää myokardiitin (yhdistelmäsolunsalpaajahoito) ja immuunivälitteisen myokardiitin meneillään olevassa sokkoutetussa dostarlimabiyhdistelmähoitoa koskevassa tutkimuksessa; arvioitu esiintymistiheysluokka
- ⁱ Sisältää pneumoniitin, interstitiaalisen keuhkosairauden ja immuunivälitteisen keuhkosairauden
- ^j Sisältää koliitin, enterokoliitin ja immuunivälitteisen enterokoliitin
- ^k Sisältää pankreatiitin ja akuutin pankreatiitin
- ^l Sisältää koliitin (yhdistelmäsolunsalpaajahoito) ja enteriitin meneillään olevassa sokkoutetussa dostarlimabiyhdistelmähoitoa koskevassa tutkimuksessa
- ^m Sisältää hepatiitin, autoimmunihepatiitin ja sytolyyttisen hepatiitin
- ⁿ Sisältää ihottuman, makulopapulaarisen ihottuman, eryteeman, makulaarisen ihottuman, kutiavan ihottuman, punoittavan ihottuman, papulaarisen ihottuman, erythema multiformen (monimuotoinen punavihoittuma), ihotoksisuuden, lääkeaineihottuman, toksisen ihomuutoksen, eksfoliatiivisen ihottuman ja pemfigoidin
- ^o Sisältää ihottuman ja makulopapulaarisen ihottuman
- ^p Ilmoitettu meneillään olevassa dostarlimabiyhdistelmähoitoa koskevassa tutkimuksessa
- ^q Sisältää nefriitin ja tubulointerstitiaalisen nefriitin
- ^r Sisältää transaminaasiarvojen suurenemisen, ALAT-arvon suurenemisen, ASAT-arvon suurenemisen ja suurentuneet transaminaasiarvot
- ^s Sisältää infuusioon liittyvän reaktion ja yliherkkyyssreaktion.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Jäljempänä kuvatut valikoidut haittavaikutukset perustuvat monoterapian turvallisuutta koskevan yhdistetyn tietokannan tietoihin dostarlimabin turvallisuudesta 605 potilaalla GARNET-tutkimuksessa. Potilailla oli kohdun limakalvon syöpä tai muu pitkälle edennyt kiinteä kasvain. Immuunivälitteisiksi haittavaikutuksiksi määriteltiin vähintään asteen 2 tapahtumat; jäljempänä mainituista esiintymistiheyksistä on suljettu pois asteen 1 tapahtumat. Haittavaikutusten hoito-ohjeet on kuvattu kohdassa 4.2.

Immuunivälitteiset haittavaikutukset (ks. kohta 4.4)

Immuunivälitteinen pneumoniitti

Immuunivälitteistä pneumoniittia esiintyi 14 potilaalla (2,3 %), mukaan lukien asteen 2 (1,3 %), asteen 3 (0,8 %) ja asteen 4 (0,2 %) pneumoniitti. Pneumoniitin takia dostarlimabihoito lopetettiin 8 potilaalla (1,3 %).

Systeemistä kortikosteroidihoitoa (≥ 40 mg/vrk prednisonia tai vastaavaa) tarvittiin 11 pneumoniittipotilaalla (78,6 %). Pneumoniitti korjautui 11 potilaalla (78,6 %).

Immuunivälitteinen koliitti

Koliittia esiintyi 8 potilaalla (1,3 %), mukaan lukien asteen 2 (0,7 %) ja asteen 3 (0,7 %) koliitti. Koliitti ei johtanut hoidon lopetukseen yhdelläkään potilaalla.

Systeemistä kortikosteroidihoitoa (≥ 40 mg/vrk prednisonia tai vastaavaa) tarvittiin 5 potilaalla (62,5 %). Koliitti korjautui 5 potilaalla (62,5 %).

Immuunivälitteinen hepatiitti

Hepatiittia (aste 3) esiintyi 3 potilaalla (0,5 %). Systeeminen kortikosteroidi (≥ 40 mg/vrk prednisonia tai vastaavaa) oli tarpeen 2 potilaalla (66,7 %). Hepatiitti johti dostarlimabihoidon lopettamiseen 1 potilaalla (0,2 %) ja korjautui 2 potilaalla 3:sta.

Immuunivälitteiset endokrinopatiat

Kilpirauhasen vajaatoimintaa esiintyi 46 potilaalla (7,6 %) (kaikki astetta 2). Kilpirauhasen vajaatoiminta ei johtanut dostarlimabihoidon lopettamiseen, ja korjautui 17 potilaalla (37,0 %).

Kilpirauhasen liikatoimintaa esiintyi 14 potilaalla (2,3 %), mukaan lukien asteen 2 (2,1 %) ja asteen 3 (0,2 %) liikatoiminta. Kilpirauhasen liikatoiminta ei johtanut dostarlimabihoidon lopettamiseen, ja korjautui 10 potilaalla (71,4 %).

Tyreoidiittia (aste 2) esiintyi 3 potilaalla (0,54 %). Tyreoidiitti ei korjautunut yhdessäkään tapauksessa; tyreoidiitti ei johtanut dostarlimabihoidon lopettamiseen.

Lisämunuaisten vajaatoimintaa esiintyi 7 potilaalla (1,2 %), mukaan lukien asteen 2 (0,5 %) ja asteen 3 (0,7 %) vajaatoiminta. Lisämunuaisten vajaatoiminta johti dostarlimabihoidon lopettamiseen 1 potilaalla (0,2 %) ja korjautui 4 potilaalla (57,1 %).

Immuunivälitteinen nefriitti

Nefriittiä (mukaan lukien tubulointerstitiaalista nefriittiä) esiintyi 3 potilaalla (0,5 %); kaikki tapahtumat olivat astetta 2. Systeemistä kortikosteroidihoitoa (≥ 40 mg/vrk prednisonia tai vastaavaa) tarvittiin 2 nefriittipotilaalla (66,7 %). Nefriitti johti dostarlimabihoidon lopettamiseen 1 potilaalla (0,2 %) ja korjautui kaikilla 3 potilaalla.

Immuunivälitteinen ihottuma

Immuunivälitteistä ihottumaa (ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, makulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, pemfigoidi, lääkeaineihottuma, ihotoksisuus, toksinen ihomuutos) esiintyi dostarlimabihoidon yhteydessä 31 potilaalla (5,1 %), joista 9 potilaalla (1,5 %) haitta oli astetta 3. Ihottuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 57 vrk (vaihteluväli: 2–1 485 vrk). Systeemistä kortikosteroidihoitoa (≥ 40 mg/vrk prednisonia tai vastaavaa) tarvittiin 9 ihottumapotilaalla (29,0 %). Ihottuma johti dostarlimabihoidon lopettamiseen 1 potilaalla (0,2 %) ja korjautui 24 potilaalla (77,4 %).

Immuunivälitteinen nivelkipu

Immuunivälitteistä nivelkipua esiintyi 34 potilaalla (5,6 %). Asteen 3 immuunivälitteistä nivelkipua ilmoitettiin 5 potilaalla (0,8 %), jotka saivat dostarlimabia. Nivelkivun ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 94,5 vrk (vaihteluväli: 1–840 vrk). Systeemistä kortikosteroidihoitoa (≥ 40 mg/vrk prednisonia tai vastaavaa) tarvittiin 3 nivelkipupotilaalla (8,8 %). Nivelkipu johti dostarlimabihoidon lopettamiseen 1 potilaalla (0,2 %) ja korjautui 19 potilaalla (55,9 %).

Infuusioreaktiot

Infuusioreaktioita (yliherkkyys mukaan lukien) esiintyi 6 potilaalla (1,0 %), mukaan lukien asteen 2 (0,3 %) ja asteen 3 (0,2 %) infuusioreaktiot. Kaikki potilaat toipuivat infuusioreaktiosta.

Immuunivasteen vapauttajien vaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu muiden immuunivasteen vapauttajien käytön yhteydessä: keliakia ja haiman eksokriininen vajaatoiminta. Vastaavia vaikutuksia voi myös esiintyä dostarlimabihoidon aikana.

Immunogeenisuus

GARNET-tutkimuksessa dostarlimabille muodostuvia lääkevasta-aineita tutkittiin 315 potilaalta, jotka olivat saaneet dostarlimabia. Dostarlimabihoidon aikana ilmenneiden lääkevasta-aineiden ilmaantuvuus oli 2,5 %. Neutraloivia vasta-aineita havaittiin 1,3 %:lla potilaista. Samanaikainen karboplatiini- ja paklitakselihoito ei vaikuttanut dostarlimabin immunogeenisuuteen. RUBY-tutkimuksessa 225 potilaalla, jotka saivat dostarlimabia yhdistelmähoitona karboplatiinin ja paklitakselin kanssa ja joilla lääkevasta-aineiden esiintymistä voitiin tutkia, ei havaittu dostarlimabihoidon aikana ilmenneitä lääkevasta-aineita tai neutraloivia vasta-aineita.

Potilailla, joille kehittyi vasta-aineita dostarlimabille, ei havaittu näyttöä dostarlimabin tehon tai turvallisuuden muuttumisesta.

Läkkäät

605:stä dostarlimabia monoterapiana saaneesta potilaasta 51,6 % oli alle 65-vuotiaita, 36,9 % 65–< 75-vuotiaita ja 11,5 % vähintään 75-vuotiaita. 241:stä dostarlimabia yhdistelmähoitona karboplatiinin ja paklitakselin kanssa saaneesta potilaasta 52,3 % oli alle 65-vuotiaita, 36,5 % 65–< 75-vuotiaita ja 11,2 % vähintään 75-vuotiaita. Turvallisudessa ei raportoitu eroja iäkkäiden (≥ 65-vuotiaiden) ja nuorempien (< 65-vuotiaiden) potilaiden välillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Jos yliannostusta epäillään, potilasta tulee seurata haittavaikutusten oireiden ja löydösten varalta ja asianmukainen oireenmukainen hoito aloittaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet, ATC-koodi: L01FF07

Vaikutusmekanismi

Dostarlimabi on IgG4-isotyypin humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu PD-1-reseptoreihin ja estää niiden sitoutumisvuorovaikutusta PD-L1- ja PD-L2-ligandien kanssa. PD-1-reittivälitteisen immuunivasteen estyminen johtaa T-solujen toiminnan kuten proliferaation, sytokiini tuotannon ja sytotoksisen aktiivisuuden uudelleen aktivoitumiseen. Dostarlimabi voimistaa T-soluvastetta, mukaan lukien antituumorista immuunivastetta, estämällä PD-1:n sitoutumisen PD-L1- ja PD-L2-ligandeihin. Syngeneisissä hiiren kasvainmalleissa PD-1-toiminnan esto vähensi kasvaimen kasvua.

Kliininen teho ja turvallisuus

RUBY: Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus dostarlimabin käytöstä yhdistelmähoidossa karboplatiinin ja paklitakselin kanssa aikuispotilailla, joilla on primaarinen pitkälle edennyt tai uusiutunut kohdun limakalvon syöpä

Dostarlimabin tehoa ja turvallisuutta yhdistelmähoidossa karboplatiinin ja paklitakselin kanssa tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa, johon osallistui primaarista pitkälle edennyt tai uusiutunutta kohdun limakalvon syöpää sairastavia potilaita.

Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan joko 500 mg dostarlimabia sekä karboplatiinia AUC 5 mg/ml/min ja paklitakselia 175 mg/m² 3 viikon välein 6 hoitajaksoa ja sen jälkeen 1 000 mg dostarlimabia 6 viikon välein (n = 245) tai lumelääkettä ja karboplatiinia AUC 5 mg/ml/min ja paklitakselia 175 mg/m² 3 viikon välein 6 hoitajaksoa ja sen jälkeen lumelääkettä 6 viikon välein (n = 249). Satunnaistamisessa ryhmät stratifioitiin MMR/MSI-statusen, aiemman lantion alueen ulkoisen sädehoidon ja taudin tilanteen (uusiutunut, primaarinen levinneisyysluokka III tai primaarinen levinneisyysluokka IV) mukaan. Hoitoa jatkettiin enintään kolme vuotta tai kunnes ilmeni toksisuutta, jota ei voitu hyväksyä, tauti eteni tai tutkija päätti lopettaa hoidon. Kasvaimen tila

arvioitiin 6 viikon välein viikkoon 25 asti, 9 viikon välein viikkoon 52 asti ja sen jälkeen 12 viikon välein. Kun seurannan keston mediaani oli 37 kuukautta, 27 potilasta 245:stä dostarlimabia sekä karboplatiinia ja paklitakselia saamaan satunnaistetusta potilaasta oli saanut hoitoa yli 3 vuotta (tiedonkeruun katkaisupäivä 22.9.2023).

Tärkeimmät tutkimukseenottokriteerit olivat FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics) -luokituksen mukainen primaarinen levinneisyysluokan III tai IV tauti, mukaan lukien RECIST 1.1 -kriteereillä arvioitavissa tai mitattavissa olevat levinneisyysluokan IIIA–IIIC1 taudit, levinneisyysluokan IIIC1 karsinosarkooma, kirkassoluinen, seroosi tai sekatyypinen histologia (josta ≥ 10 % karsinosarkoomaa, kirkassoluista tai seroosia) riippumatta siitä, oliko tauti kuvantamalla arvioitavissa tai mitattavissa, levinneisyysluokan IIIC2 tai IV tauti riippumatta siitä, oliko tauti kuvantamalla arvioitavissa tai mitattavissa. Tutkimukseen otettiin myös potilaita, joilla oli ensimmäisen kerran uusiutunut kohdun limakalvon syöpä, jonka hoitomahdollisuudet sädehoidolla tai/ja leikkaushoidolla olivat huonot, mukaan lukien potilaat, joilla oli ensimmäisen kerran uusiutunut tauti ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet systeemistä syöpälääkehoitoa, tai jotka olivat saaneet aiemmin systeemistä neoadjuvantti-/adjuvanttihoitoa ja tauti oli uusiutunut tai edennyt ≥ 6 kuukauden kuluttua hoidon päättymisen jälkeen (ensimmäinen uusiutuminen). Potilaat eivät olleet saaneet saada sädehoitoa 21 vuorokauteen ennen tutkimushoidon alkua, lukuun ottamatta palliativista sädehoitoa, jonka aikaraja oli yksi viikko ennen tutkimushoidon alkua.

Ensisijaiset tehon tulosmuuttajat olivat tutkijan RECIST 1.1 -kriteerien mukaan arvioima etenemisvapaa elossaolo potilailla, joilla oli dMMR/MSI-H-tyyppinen primaarinen pitkälle edennyt tai uusiutunut kohdun limakalvon syöpä, ja kaikilla potilailla (koko populaatio), joilla oli primaarinen pitkälle edennyt tai uusiutunut kohdun limakalvon syöpä, sekä kokonaiselossaolo kaikilla potilailla (koko populaatio), joilla oli primaarinen pitkälle edennyt tai uusiutunut kohdun limakalvon syöpä.

RUBY-tutkimuksessa tehoa arvioitiin yhteensä 494 potilaalla, joilla oli kohdun limakalvon syöpä. Demografiset tiedot ja potilaiden lähtötilanteen ominaisuudet olivat seuraavanlaiset: iän mediaani oli 65 vuotta (38 % 65–74-vuotiaita ja 13 % ≥ 75 -vuotiaita); 77 % oli valkoihoisia, 12 % mustaihoisia ja 3 % aasialaisia; ECOG-toimintakykyluokka oli 63 %:lla 0 ja 37 %:lla 1; primaarinen levinneisyysluokan III tauti oli 19 %:lla, primaarinen levinneisyysluokan IV tauti 34 %:lla, ja uusiutunut kohdun limakalvon syöpä 48 %:lla potilaista; endometrioidi karsinooma oli 55 %:lla, sekatyypinen karsinooma 4 %:lla, karsinosarkooma 9 %:lla, kirkassoluinen karsinooma 3 %:lla, seroosi karsinooma 21 %:lla ja muu 8 %:lla potilaista; aiemmin leikkaushoitoa oli saanut 91 %, sädehoitoa 28 % ja syövän lääkehoitoa 20 % potilaista.

Kasvaimen dMMR-/MSI-H-status määritettiin prospektiivisesti paikallisilla määritysmenetelmillä (IHK, PCR tai NGS) tai keskitetyllä testauksella (IHK), jos tuloksia ei voitu saada paikallisesti.

Tehotulokset esitetään taulukossa 5 ja kuvissa 1 ja 2. Etenemisvapaan elossaolon osalta on esitetty tiedot primaarianalyysistä, jossa seurannan keston mediaani oli 25 kuukautta. Kokonaiselossaolon tulokset perustuvat toiseen kokonaiselossaolon välianalyysiin, jossa seurannan keston mediaani oli 37 kuukautta. Potilailla, jotka saivat dostarlimabia sekä karboplatiinia ja paklitakselia, todettiin tilastollisesti merkitsevät kohenemat tutkijan arvioimassa etenemisvapaassa elossaolossa (dMMR-/MSI-H-populaatio ja koko populaatio) ja kokonaiselossaolossa (koko populaatio) verrattuna potilaisiin, jotka saivat lumelääkettä sekä karboplatiinia ja paklitakselia.

Taulukko 5: Tehotulokset RUBY-tutkimuksessa koko populaatiossa ja dMMR-/MSI-H-tyyppistä kohdun limakalvon syöpää sairastavilla potilailla

	Koko populaatio		dMMR-/MSI-H-populaatio	
Päätetapahtuma	Dostarlimabi + karboplatiini- paklitakseli (N = 245)	Lumelääke + karboplatiini- paklitakseli (N = 249)	Dostarlimabi + karboplatiini- paklitakseli (N = 53)	Lumelääke + karboplatiini- paklitakseli (N = 65)
Etenemisvapaa elossaolo^a				
Mediaani, kuukausia (95 % lv) ^b	11,8 (9,6, 17,1)	7,9 (7,6, 9,5)	Ei saavutettu (11,8, ES)	7,7 (5,6, 9,7)
Tapahtuman kokoneiden lukumäärä (%)	135 (55,1)	177 (71,1)	19 (35,8)	47 (72,3)
Riskitiheyssuhde (95 % lv) ^c	0,64 (0,51, 0,80)		0,28 (0,16, 0,50)	
p-arvo ^d	< 0,0001		< 0,0001	
Kokonaiselossaolo^{e,f}				
Mediaani, kuukausia (95 % lv) ^b	44,6 (32,6, ES)	28,2 (22,1, 35,6)	Ei saavutettu (ES, ES)	31,4 (20,3, ES)
Tapahtuman kokoneiden lukumäärä (%)	109 (44,5)	144 (57,8)	12 (22,6)	35 (53,8)
Riskitiheyssuhde (95 % lv) ^c	0,69 (0,54, 0,89)		0,32 (0,17, 0,63)	
p-arvo ^d	0,0020		Ei saatavilla ^g	
Objektiivisten vasteiden osuus (ORR)^h				
ORR, n (%) (95 % lv)	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)
Vasteen kesto (DOR)^{h,i}				
Mediaani, kuukausia (95 % lv)	10,6 (8,2, 17,6)	6,2 (4,4, 6,7)	Ei saavutettu (10,1, ES)	5,4 (3,9, 8,1)

ES: ei saavutettu; lv: luottamusväli.

^a Seurannan keston mediaani 25 kk (tiedonkeruun katkaisupäivä 28.9.2022).

^b Brookmeyer–Crowleyn menetelmän mukaan.

^c Perustuu ositettuun Coxin regressiomalliin.

^d Yksipuolinen p-arvo perustuu ositettuun log-rank-testiin.

^e Kokonaiselossaolo on ensisijainen päätetapahtuma vain koko populaatiossa.

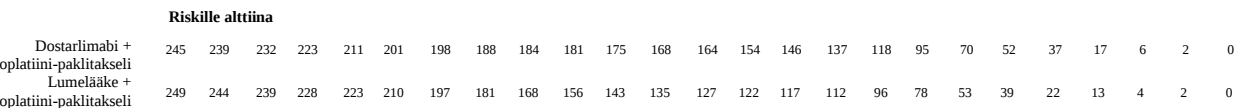
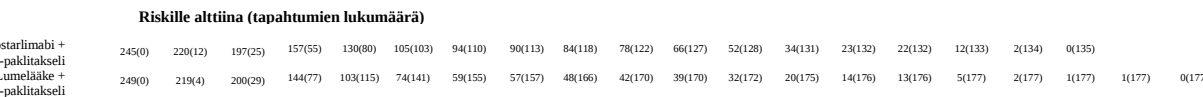
^f Seurannan keston mediaani 37 kk (tiedonkeruun katkaisupäivä 22.9.2023).

^g Ei tilastollisesti merkitsevä, koska hypoteesin testausta ei suoritettu kokonaiselossaololle dMMR-/MSI-H-populaatiossa.

^h Tutkijan RECIST 1.1 -kriteerien mukaan arvioimana.

ⁱ Potilailla, jotka saavuttivat osittaisen tai täydellisen vasteen.

Potilaista, joilla oli mismatch repair proficient (MMRp) / microsatellite stable (MSS) -tyyppinen kohdun limakalvon syöpä (n = 376), tehtiin ennalta määritellyt eksploratiiviset etenemisvapaa elossaolon ja kokonaiselossaolon analyysit. Etenemisvapaa elossaolon riskitiheyssuhde oli 0,76 (95 % lv 0,59; 0,98). Dostarlimabia sekä karboplatiinia ja paklitakselia saaneiden (n = 192) etenemisvapaa elossaolon mediaani oli 9,9 kuukautta ja lumelääkettä sekä karboplatiinia ja paklitakselia saaneiden (n = 184) 7,9 kuukautta (tiedonkeruun katkaisupäivä 28.9.2022). Kokonaiselossaolon riskitiheyssuhde oli 0,79 (95 % lv 0,60; 1,04). Dostarlimabia sekä karboplatiinia ja paklitakselia saaneiden kokonaiselossaolon mediaani oli 34 kuukautta ja lumelääkettä sekä karboplatiinia ja paklitakselia saaneiden 27 kuukautta (tiedonkeruun katkaisupäivä 22.9.2023).



GARNET: aikuispotilaat, joilla oli uusiutunut tai pitkälle edennyt dMMR/MSI-H-tyyppinen kohdun limakalvon syöpä, joka oli edennyt platinaa sisältävän hoito-ohjelman aikana tai sen jälkeen

Dostarlimabimonoterapian tehoa ja turvallisuutta tutkittiin GARNET-tutkimuksessa, joka oli kontrolloimaton, avoin, usean rinnakkaiskohortin monikeskustutkimus. GARNET-tutkimuksessa käytettiin laajennuskohortteja, joiden potilailla oli uusiutunut tai pitkälle edennyt kiinteä kasvain ja joille saatavilla olevat hoitovaihtoehdot olivat rajalliset. Kohorttiin A1 otettiin potilaita, joilla oli dMMR/MSI-H-tyyppinen kohdun limakalvon syöpä, joka oli edennyt platinaa sisältävän hoito-ohjelman aikana tai sen jälkeen.

Potilaat saivat 500 mg dostarlimabia 3 viikon välein 4 hoitajakson ajan ja tämän jälkeen 1 000 mg dostarlimabia 6 viikon välein. Hoitoa jatkettiin, kunnes todettiin toksisuus, jota ei voitu hyväksyä tai taudin eteneminen, kahteen vuoteen asti.

Tärkeimmät tehon tulospaikkat olivat objektiivisten vasteiden osuus (ORR) ja vasteen kesto (DOR), jotka sovellettu riippumaton radiologiarviointitoimikunta arvioi keskitetysti RECIST v1.1 -kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) perusteella. Tehopopulaatioon laskettiin potilaat, joilla oli lähtötilanteessa sovelletun, riippumattoman, keskitetyn arvioinnin perusteella mitattavissa oleva tauti ja joita seurattiin vähintään 24 viikkoa tai joilla oli vähemmän kuin 24 viikkoa seuranta-aikaa ja joilla hoito lopetettiin haittatapahtuman tai taudin etenemisen takia.

GARNET-tutkimuksessa tehoa arvioitiin yhteensä 143 potilaalla, joilla oli dMMR-/MSI-H-tyyppinen kohdun limakalvon syöpä. Näillä 143 potilaalla lähtötilanteen ominaisuudet olivat seuraavanlaiset: iän mediaani oli 65 vuotta (52 % vähintään 65-vuotiaita), 77 % oli valkoihoisia, 3,5 % aasialaisia ja 2,8 % mustaihoisia ja ECOG-toimintakykyluokka oli 39 %:lla 0 ja 61 %:lla 1. Toteamishetkellä 21 %:lla dMMR-/MSI-H-tyyppistä kohdun limakalvon syöpää sairastavista FIGO-levinneyssiluokka oli IV. Tutkimukseenottohetkellä (tuorein FIGO-levinneyssiluokka) 67 %:lla potilaista FIGO-levinneyssiluokka oli IV. Aiempien hoitojen määrän mediaani oli yksi: 63 % potilaista oli saanut yhtä aiempaa hoitoa, 37 % vähintään kahta aiempaa hoitoa. Potilaista 49 (34 %) oli saanut ennen tutkimukseen osallistumista hoitoa vain neoadjuvantti- tai adjuvanttihoitona.

Kasvaimen dMMR-/MSI-H-status määritettiin prospektiivisesti paikallisella testauksella. Kasvainmateriaalin dMMR-/MSI-H-ekspression toteamiseen käytettiin tutkimuspaikoissa saatavilla olevia, paikallisia diagnostisia määrittämenetelmiä (IHK, PCR tai NGS). Useimmissa paikoissa käytettiin IHK-menetelmää, sillä se oli yleisimmin saatavilla oleva määrittämenetelmä.

Taulukko 6 sisältää tehotiedot 143 potilaasta. Hoidon kokonaiskeston mediaani oli 34 viikkoa (vaihteluväli 2–220 viikkoa). Dostarlimabia saaneista potilaista 24 % sai hoitoa yli 102 viikon ajan (yli 2 vuotta).

Taulukko 6: Tehotulokset GARNET-tutkimuksessa dMMR-/MSI-H-tyyppistä kohdun limakalvon syöpää sairastavilla potilailla

Päätetapahtuma	Tulokset (N = 143) ^a
Objektiivisten vasteiden osuus (ORR)	
ORR, n (%)	65 (45,5)
(95 % lv)	(37,1, 54,0)
Täydellisen vasteen osuus, n (%)	23 (16,1)
Osittaisen vasteen osuus, n (%)	42 (29,4)
Vasteen kesto (DOR)^b	
Mediaani, kk	Ei saavutettu
Vasteen kesto ≥ 12 kk, n (%)	52 (80,0)
Vasteen kesto ≥ 24 kk, n (%)	29 (44,6)
Taudin hallintaosuus (DCR)^c	
DCR, n (%)	86 (60,1)
(95 % lv)	(51,6, 68,2)

Lv: luottamusväli

^a Tehotiedot seurannan keston mediaanin ollessa 27,6 kk (tiedonkeruun katkaisupäivä 1.11.2021)

^b Potilailla, jotka saavuttivat osittaisen tai täydellisen vasteen.

^c Sisältää potilaat, jotka saavuttivat täydellisen vasteen, osittaisen vasteen tai vakaan taudin vähintään 12 viikon ajaksi.

Teho ja PD-L1-status

Kliinistä aktiivisuutta havaittiin immunohistokemiallisesti määritetystä kasvaimen PD-L1-ekspression CPS-arvosta (Combined Positive Score) riippumatta. PD-L1-statusen ja tehon yhteydestä tehtiin jälkianalyysi GARNET-tutkimuksen kohortin A1 tehopopulaation potilailla, joilta oli saatavilla kudoksenäytteitä (N = 81). Tiedonkeräyksen katkaisupäivä oli 1.3.2020. 23 potilaalla, joilla PD-L1-CPS-arvo oli < 1 %, ORR oli 30,4 % (7/23, 95 % lv 13,2; 52,9) ja 58 potilaalla, joilla PD-L1-CPS-arvo oli ≥ 1 %, ORR oli 55,2 % (32/58, 95 % lv 41,5; 68,3).

Iäkkäät potilaat

GARNET-tutkimuksessa dostarlimabia saaneista 108 tehopopulaation potilaasta 50,0 % oli yli 65-vuotiaita.

Tutkimustulosten havaittiin olevan yhdenmukaisia iäkkäillä. Sokkoutetun, riippumattoman, keskitetyn arvioinnin perusteella (95 % lv) ORR oli 42,6 % (29,2 %; 56,8 %) 65-vuotta täyttäneillä tai sitä vanhemmilla.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset JEMPERLI-valmisteen käytöstä kaikkien pahanlaatuisten kasvainten kategoriaan lukeutuvien tilojen paitsi hematopoieettisten ja imukudosten tilojen hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Dostarlimabin farmakokinetiikkaa arvioitiin sekä monoterapiana että yhdistelmähoitona karboplatiinin ja paklitakselin kanssa.

Dostarlimabin ominaisuuksia monoterapiana ja yhdistelmähoitona karboplatiinin ja paklitakselin kanssa tutkittiin populaatiofarmakokinetiikan analyysissä 869 potilaalla, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia. Joukkoon sisältyi 546 potilasta, joilla oli kohdun limakalvon syöpä. Kun dostarlimabia annettiin monoterapiana suositeltuna hoitoannoksena (500 mg laskimoon 3 viikon välein 4 annoksen ajan ja tämän jälkeen 1 000 mg 6 viikon välein) tai yhdistelmähoitona karboplatiinin ja paklitakselin kanssa suositeltuna hoitoannoksena (500 mg laskimoon 3 viikon välein 6 annoksen ajan ja tämän jälkeen 1 000 mg 6 viikon välein), kumulaatio (C_{min}) oli noin kaksinkertainen, ja tulos oli yhdenmukainen terminaalisen puoliintumisajan ($t_{1/2}$) kanssa. Dostarlimabialtistus monoterapiana ja/tai yhdistelmähoitona karboplatiinin ja paklitakselin kanssa oli samankaltainen.

Imeytyminen

Dostarlimabi annetaan laskimoon, minkä takia imeytymistä koskevat arviot eivät ole sovellettavissa.

Jakautuminen

Dostarlimabin keskimääräinen vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 5,8 l (variaatiokerroin [CV %] 14,9 %).

Biotransformaatio

Dostarlimabi on terapeuttinen IgG4-isotyypin monoklonaalinen vasta-aine, jonka odotetaan kataboloituvan pieniksi peptideiksi, aminohapoiksi ja pieniksi hiilihydraateiksi lysosomien vaikutuksesta pinosytoosin tai reseptorivälitteisen endosytoosin seurauksena. Hajoamistuotteet eliminoituvat erittymällä munuaisten kautta tai palautuvat ravintoainevarastoon aiheuttamatta biologisia vaikutuksia.

Eliminaatio

Keskimääräinen vakaan tilan puhdistuma on 0,007 l/h (CV % 30,2 %). Vakaan tilan $t_{1/2}$ on 23,2 vrk (CV % 20,8 %).

Dostarlimabin puhdistuman arvioitiin olevan 7,8 % pienempi, kun dostarlimabia annetaan yhdessä karboplatiinin ja paklitakselin kanssa. Vaikutus dostarlimabialtistukseen ei ollut merkittävä.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Altistus (enimmäispitoisuus [C_{max}] ja pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala, [$AUC_{0-\tau}$] sekä [$AUC_{0-\infty}$]) oli suunnilleen annosriippuvainen.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Altistuksen tehon ja turvallisuuden suhteiden perusteella tehossa ja turvallisuudessa ei ole kliinisesti merkittäviä eroja, kun altistus dostarlimabille on kaksinkertainen. Täysi reseptorien miehitys suoran PD-1-sitoutumisen ja interleukiini-2 (IL-2) -tuotannon toiminnallisen määityksen perusteella mitattuna säilyi koko suositellun hoito-ohjelman annosteluvälin ajan.

Erityisryhmät

Potilastietojen populaatiofarmakokinetiikan analyysi osoittaa, että iällä (vaihteluväli: 24–86 v), sukupuolella, etnisellä taustalla tai kasvaintyyppillä ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta dostarlimabin puhdistumaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa arvioitiin laskennallisen kreatiniinipuhdistuman (CL_{CR} ml/min) perusteella (normaali munuaistoiminta: $CL_{CR} \geq 90$ ml/min, $n = 305$; lievä vajaatoiminta: $CL_{CR} = 60-89$ ml/min, $n = 397$; keskivaikea vajaatoiminta: $CL_{CR} = 30-59$ ml/min, $n = 164$; vaikea vajaatoiminta: $CL_{CR} = 15-29$ ml/min, $n = 3$ ja loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta: $CL_{CR} < 15$ ml/min, $n = 1$). Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta dostarlimabin puhdistumaan arvioitiin populaatiofarmakokinetiikan analyyseissä lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaalia. Dostarlimabin puhdistumassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ja munuaistoiminnaltaan normaalien potilaiden välillä. Tietoja on niukasti potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa arvioitiin Yhdysvaltain National Cancer Institute -organisaation maksan toimintahäiriöitä koskevien kriteerien määritelmien mukaan. Perusteina olivat kokonaisbilirubiini- ja ASAT-arvot (normaali maksatoiminta: kokonaisbilirubiini ja ASAT $\leq$ viitealueen yläraja (ULN), $n = 772$; lievä vajaatoiminta: kokonaisbilirubiini $> ULN - 1,5 ULN$ tai ASAT $> ULN$, $n = 92$; ja keskivaikea vajaatoiminta: kokonaisbilirubiini $> 1,5-3 ULN$, mikä tahansa ASAT, $n = 5$). Maksan vajaatoiminnan vaikutusta dostarlimabin puhdistumaan arvioitiin populaatiofarmakokinetiikan analyyseissä lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna potilaisiin, joiden maksatoiminta oli normaalia. Dostarlimabin puhdistumassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja

lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ja maksatoiminnaltaan normaalien potilaiden välillä. Tietoja on niukasti käytöstä keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä eikä lainkaan käytöstä vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien ei-kliinisten, enimmillään 3 kuukauden pituisten tutkimusten tulokset jaavanmakakeilla eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Dostarlimabin karsinogeenisuutta tai genotoksisuutta ei ole tutkittu. Dostarlimabilla ei ole tehty lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksia eläimillä. Tiineyden hiirimalleissa PD-L1-signaaloinnin eston on osoitettu häiritsevän sikiön sietoa ja johtavan sikiökuolemien lisääntymiseen. Tulosten perusteella on olemassa mahdollinen riski, että dostarlimabin anto raskauden aikana vahingoittaa sikiötä, mukaan lukien keskenmenojen ja kohtukuolemien lisääntyneet määrät.

Apinoilla ei havaittu huomattavia vaikutuksia urosten ja naaraiden sukuelimiin 1 kuukauden ja 3 kuukauden pituisissa, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa. Tulokset eivät välttämättä ole kuitenkaan lainkaan edustavia mahdollisen kliinisen riskin suhteen tutkimuksissa käytettyjen eläinten sukuelinten kehittymättömyyden takia. Tästä syystä hedelmällisyyteen kohdistuvaa toksisuutta ei toistaiseksi tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Trinatriumsitraattidihydraatti
Sitruunahappomonohydraatti
L-arginiinihydrokloridi
Natriumkloridi
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta

Laimennuksen jälkeen

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, sen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2–8 °C:ssa ja 6 tunnin ajan huoneenlämmössä (enintään 25 °C) (aika valmistelusta/laimentamisesta annon päättymiseen).

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyypin I kirkkaasta borosilikaattilasista valmistettu 10 ml:n injektiopullo, jossa on harmaa, fluoropolymeerillä päällystetty klorobutyylielastomeeritulppa ja joka on sinetöity alumiinisella irti napsautettavalla flip-off-korkilla. Yksi injektiopullo sisältää 500 mg dostarlimabia.

Yksi kotelo sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistelu/laimennus

Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. JEMPERLI on hieman opalisoivaa, väritöntä tai keltaista liuosta. Hävitä injektiopullo, jos havaitset näkyviä hiukkasia.

JEMPERLI on yhteensopiva infuusiopussin kanssa, joka on valmistettu polyvinyylikloridista (PVC) di(2-etyyliheksyyli)ftalaatin (DEHP) kanssa tai ilman, eteenivinyliasetaatista, polyeteenista (PE), polypropeenista (PP) tai polyolefiinisekoituksesta (PP+PE), ja PP:stä valmistetun ruiskun kanssa.

500 mg annos: Vedä injektiopullost 10 ml JEMPERLI-valmistetta ja siirrä infuusiopussiin, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionestettä. Laimennetun liuoksen lopullisen pitoisuuden on oltava 2–10 mg/ml. Infuusion kokonaistilavuus ei saa olla yli 250 ml. Tämä saattaa vaatia laimennusaineen poistamista infuusiopussista ennen JEMPERLI-määrän lisäämistä infuusiopussiin.

- Jos esimerkiksi valmistetaan 500 mg:n annos 250 ml:n laimennusainetta sisältävään infuusiopussiin, 2 mg/ml:n pitoisuuden saavuttamiseksi on 250 ml:n infuusiopussista otettava pois 10 ml laimennusainetta. Sitten 10 ml JEMPERLI-valmistetta vedetään injektiopullost ja siirretään infuusiopussiin.

1000 mg annos: Vedä kahdesta injektiopullost 10 ml JEMPERLI-valmistetta (yhteensä 20 ml) ja siirrä infuusiopussiin, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionestettä. Laimennetun liuoksen lopullisen pitoisuuden on oltava 4–10 mg/ml. Infuusion kokonaistilavuus ei saa olla yli 250 ml. Tämä saattaa vaatia laimennusaineen poistamista infuusiopussista ennen JEMPERLI-määrän lisäämistä infuusiopussiin.

- Jos esimerkiksi valmistetaan 1000 mg:n annos 250 ml:n laimennusainetta sisältävään infuusiopussiin, 4 mg/ml:n pitoisuuden saavuttamiseksi on 250 ml:n infuusiopussista otettava pois 20 ml laimennusainetta. Sitten 10 ml JEMPERLI-valmistetta vedetään kustakin kahdesta injektiopullost, yhteensä 20 ml ja siirretään infuusiopussiin.

Sekoita laimennettu liuos kääntelemällä pussia varovasti. Älä ravista lopullista infuusiopussia. Hävitä injektiopulloon mahdollisesti käyttämättä jäänyt liuos.

Säilytys

Säilytä valmisteluun asti alkuperäiskotelossa. Herkkä valolle. Valmistettu annos voidaan säilyttää:

- huoneenlämmössä enintään 25 °C:ssa enintään 6 tuntia (aika laimennuksesta infuusion päättymiseen)
- jääkaapissa 2–8 °C:ssa enintään 24 tuntia (aika laimennuksesta infuusion päättymiseen). Jos laimennettua liuosta on säilytetty jääkaapissa, liuoksen on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen antoa.

Anto

Terveydenhuollon ammattilainen antaa JEMPERLI-valmisteen infuusiopumpulla laskimoon 30 minuuttia kestäväenä infuusiona. Putkien tulee olla PVC:tä, platinakovetettua silikonista tai PP:tä; liittimet valmistettu PVC:stä tai polykarbonaatista ja neulat valmistettu ruostumattomasta teräksestä. JEMPERLIN annon aikana on käytettävä A 0,2 tai 0,22 mikronin in-line-tyyppistä polyeetterisulfoni (PES) -suodatinta.

JEMPERLI-valmistetta ei saa antaa nopeana injektiona / bolusinjektiona laskimoon.

Muita lääkevalmisteita ei saa antaa saman infuusioletkun kautta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1538/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.4.2021
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.2.2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken, PA, 19428
USA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on sovittava perehdytysohjelman sisällöstä ja muodosta kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa ennen JEMPERLI-valmisteen (dostarlimabi) tuloa markkinoille kussakin jäsenvaltiossa.

Perehdytysohjelman on tarkoitus lisätä potilaiden tietämystä dostarlimabihoitoon liittyvien mahdollisten immuunivälitteisten haittavaikutusten oireista ja löydöksistä.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa JEMPERLI on markkinoilla, kaikki oletettavasti JEMPERLI-valmistetta määräävät terveydenhuollon ammattilaiset saavat seuraavanlaisen perehdytyspaketin:

- Potilaskortti.

Potilaskortissa on oltava seuraavat keskeiset tiedot:

- Kuvaus immuunivälitteisten haittavaikutusten tärkeimmistä oireista ja löydöksistä.
- Tieto siitä, että hoitavalle lääkärille/sairaanhoitajalle on tärkeää ilmoittaa välittömästi, jos oireita ilmaantuu tai ne pahenevat, ja että on tärkeää, että potilas ei yritä hoitaa itseään.
- Tieto siitä, että on tärkeää pitää potilaskortti aina mukana ja näyttää kortti kaikille terveydenhuollon ammattilaisille lääkkeen määrääjää lukuun ottamatta (esim. päivystyshenkilökunnalle).
- JEMPERLI-valmisteen määränneen lääkärin yhteystiedot ja varoitusviesti muissa tilanteissa (esim. päivystyksessä) hoitoa antaville terveydenhuollon ammattilaisille siitä, että potilas käyttää JEMPERLI-valmistetta.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

JEMPERLI 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
dostarlimabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 10 ml:n injektiopullo steriiliä konsentraattia sisältää 500 mg dostarlimabia.
Yksi millilitra steriiliä konsentraattia sisältää 50 mg dostarlimabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: trinitriumsitraattidihydraatti, sitruunahappomonohydraatti, L-arginiinihydrokloridi, natriumkloridi, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten Yksi 10 ml:n injektiopullo (500 mg)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.
Vain yhtä käyttökertaa varten.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käyttöönvalmistetun lääkkeen kesto aika, ks. pakkausseloste.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Dublin 24
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1538/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

JEMPERLI 500 mg steriili konsentraatti
dostarlimabi
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 ml (500 mg)

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

JEMPERLI 500 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten dostarlimabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkäri antaa sinulle potilaskortin. Muista pitää korttia mukana JEMPERLI-hoidon ajan.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä JEMPERLI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan JEMPERLI-valmistetta
3. Miten JEMPERLI-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. JEMPERLI-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä JEMPERLI on ja mihin sitä käytetään

JEMPERLI-valmisteen vaikuttava aine on dostarlimabi, joka on *monoklonaalinen vasta-aine* eli tiettyntyyppinen proteiini, joka on kehitetty tunnistamaan tietty kohde-aine elimistössä ja kiinnittymään siihen.

JEMPERLI vaikuttaa auttamalla elimistön omaa immuunijärjestelmää taistelemaan syöpää vastaan.

JEMPERLI-valmistetta käytetään aikuisille *kohdun limakalvon syövän* hoitoon. Valmistetta annetaan, kun syöpä on todettu, on levinnyt tai sitä ei voida poistaa leikkauksella tai kun syöpä on edennyt aiemman hoidon aikana tai sen jälkeen.

JEMPERLI-valmistetta voidaan antaa yhdistelmähoitona muiden syöpälääkkeiden kanssa. On tärkeää lukea myös muiden sinulle annettavien syöpälääkkeiden pakkausselosteet. Jos sinulla on kysyttävää näistä lääkkeistä, käänny sinua hoitavan lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan JEMPERLI-valmistetta

Sinulle ei pidä antaa JEMPERLI-valmistetta

- jos olet allerginen dostarlimabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat JEMPERLI-valmistetta, jos sinulla on

- immuunijärjestelmän häiriö
- keuhko- tai hengitysvaiva
- maksa- tai munuaisvaiva
- vakava ihottuma

- muu lääketieteellinen vaiva.

Tarkkailtavat oireet

JEMPERLI voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, jotka voivat joskus muuttua henkeä uhkaaviksi ja johtaa kuolemaan. Tällaisia haittavaikutuksia voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana tai jopa hoidon päätyttyä. Haittavaikutuksia voi esiintyä useampia samanaikaisesti.

Sinun on oltava tietoinen mahdollisista oireista, jotta lääkäri voi tarvittaessa antaa hoitoa haittavaikutuksiin.

➔ **Lue tiedot** kohdasta 4, Vakavien haittavaikutusten oireet. Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, jos sinulla on kysyttävää tai huolenaiheita.

Lapset ja nuoret

JEMPERLI-valmistetta ei saa käyttää alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja JEMPERLI

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Jotkin lääkkeet saattavat vaikuttaa JEMPERLI-valmisteen tehoon:

- immuunijärjestelmää heikentävät lääkkeet, esim. *kortikosteroidit* kuten prednisoni.

➔ **Kerro lääkärille**, jos käytät tällaista lääkettä.

Kun JEMPERLI-hoito on aloitettu, lääkäri voi kuitenkin antaa sinulle kortikosteroideja mahdollisten haittavaikutusten hoitoon.

Raskaus

- **Sinulle ei saa antaa JEMPERLI-valmistetta raskauden aikana**, ellei lääkärisi nimenomaan suosittele sitä.
- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin saat tätä lääkettä.
- JEMPERLI voi aiheuttaa sikiölle haitallisia vaikutuksia tai sikiön kuoleman.
- Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta **ehkäisyä** JEMPERLI-hoidon ajan ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Imetys

- Jos imetät, **kysy lääkäriltä** neuvoa ennen kuin saat tätä lääkettä.
- **Imetys on kielletty** hoidon aikana ja vähintään 4 kuukautta viimeisen JEMPERLI-annoksen jälkeen.
- Ei tiedetä, erittykö JEMPERLI-valmisteen vaikuttava aine rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

JEMPERLI ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Jos sinulla kuitenkin esiintyy haittavaikutuksia, jotka vaikuttavat keskittymis- ja reaktiokykyysi, noudata varovaisuutta ajaessasi autoa tai käyttäessäsi koneita.

JEMPERLI sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Ennen kuin saat JEMPERLI-valmistetta, se voidaan kuitenkin sekoittaa liuokseen, joka voi sisältää natriumia. Keskustele lääkärisi kanssa, jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota.

3. Miten JEMPERLI annetaan

JEMPERLI annetaan sairaalassa tai klinikalla syövän hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Kun JEMPERLI-valmistetta annetaan yksinään, suositeltu JEMPERLI-annos on 500 mg 3 viikon välein 4 annoksen ajan ja tämän jälkeen kaikki annokset ovat 1 000 mg 6 viikon välein.

Kun JEMPERLI-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona karboplatiinin ja paklitakselin kanssa, suositeltu JEMPERLI-annos on 500 mg 3 viikon välein 6 annoksen ajan ja tämän jälkeen kaikki annokset ovat 1 000 mg 6 viikon välein.

Lääkäri antaa JEMPERLI-valmisteen noin 30 minuuttia kestäväenä tiputuksena (*infusiona*) laskimoon.

Lääkäri päättää, montako hoitokertaa tarvitset.

Jos unohdat JEMPERLI-hoitokäynnin

➔ Ota heti yhteys lääkäriin tai sairaalaan uuden hoitokäynnin sopimiseksi.

On erittäin tärkeää, että lääkeannos ei jää väliin.

Jos lopetat JEMPERLI-hoidon

Hoidon lopettaminen voi johtaa lääkkeen vaikutuksen hiipumiseen. Älä lopeta JEMPERLI-hoitoa keskustelematta lääkärin kanssa.

Potilaskortti

Pakkausselosteen tiedot löytyvät potilaskortista, jonka olet saanut lääkäriltä.

On tärkeää, että säilytät potilaskortin ja näytät sen kumppanillesi tai hoitajillesi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin haittavaikutuksista voivat olla vakavia, ja sinun on syytä tietää, mitä oireita on tarkkailtava.

Vakavien haittavaikutusten oireet

JEMPERLI voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Jos sinulle ilmaantuu oireita, **kerro asiasta lääkärille tai hoitajalle mahdollisimman pian**. Lääkäri voi antaa sinulle muita lääkkeitä vakavampien komplikaatioiden ehkäisemiseksi ja oireiden lievittämiseksi. Lääkäri voi päättää, että JEMPERLI-annos jätetään väliin, tai lopettaa hoidon kokonaan.

Tila	Mahdolliset oireet
Keuhkotulehdus	• hengenahdistus • rintakipu • uusi yskä tai yskän paheneminen
Suolistotulehdus (paksusuolitulehdus, ohutsuolitulehdus, maha- suolikanavan verisuonitulehdus)	• ripuli tai tihentynyt suolen toiminta • mustat, tervamaiset, tahmaiset ulosteet, veri tai lima ulosteessa • vaikea vatsakipu tai vatsan aristus • pahoinvointi, oksentelu
Ruokatorvitulehdus ja mahatulehdus	• nielemisvaikeudet • ruokahalun heikkeneminen • närästys

Tila	Mahdolliset oireet
	• rinta- tai ylävatsakipu • pahoinvointi, oksentelu
Maksatulehdus	• pahoinvointi, oksentelu • ruokahaluttomuus • oikeanpuoleinen vatsakipu • ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus • virtsan tummuus • verenvuoto- tai mustelma-alttius
Hormonirauhasten tulehdus (etenkin kilpirauhas-, aivolisäke-, lisämunuais- tai haimatulehdus)	• nopea sydämen syke • painonlasku tai painonnousu • lisääntynyt hikoilu • hiustenlähtö • kylmän tunne • ummetus • vatsakipu • äänen madaltuminen • lihaskivut • huimaus tai pyörtyminen • pitkittynyt päänsärky tai poikkeava päänsärky
Tyypin 1 diabetes, mukaan lukien diabeettinen ketoasidoosi (diabetekseen liittyvä happomyrkytys)	• ruokahalun tai janon voimistuminen • tihentynyt virtsaamistarve, myös öisin • painon lasku • pahoinvointi, oksentelu • vatsakipu • väsymys • poikkeava uneliaisuus • ajattelun vaikeutuminen • makealta tai hedelmäiseltä tuoksuva hengitys • syvä tai nopea hengitys
Munuaistulehdus	• virtsan määrän tai värin muutos • nilkkojen turvotus • ruokahaluttomuus • verivirtsaisuus
Ihotulehdus	• ihottuma, kutina, ihon kuivuus, ihon kesiminen tai haavaumat • suun, nenän, nielun tai sukuelinten alueen haavaumat
Sydänlihastulehdus	• hengitysvaikeus • huimaus tai pyörtyminen • kuume • rintakipu tai puristava tunne rinnassa • flunssankaltaiset oireet
Aivotulehdus ja hermostotulehdus (myasteeninen oireyhtymä / myasthenia gravis, Guillain– Barrén oireyhtymä, enkefaliitti)	• niskan jäykkyys • päänsärky • kuume, vilunväristykset • oksentelu • silmien valoherkkyys • silmälihasten heikkous, silmäluomien riippuminen • silmien kuivuus ja näön hämärtyminen • nielemisvaikeudet, suun kuivuus • puhevaikeudet • sekavuus ja uneliaisuus • huimaus

Tila	Mahdolliset oireet
	• käsien ja jalkaterien pistely • lihaskipu • kävelyvaikeudet tai vaikeus nostaa tavaroita • sydämen rytmihäiriöt / poikkeava sydämen syke tai poikkeava verenpaine
Selkäydintulehdus	• kipu • tunnottomuus • käsivarsien tai jalkojen kihelmöinti tai heikotus • virtsaamiseen tai ulostamiseen liittyvät ongelmat, kuten tihentynyt virtsaamistarve, virtsankarkailu, virtsaamisvaikeudet ja ummetus
Silmätulehdus	• näön muutokset
Muun elimen tulehdus	• vaikea tai pitkittynyt lihas- tai nivelkipu • vaikea lihasheikkous • käsien tai jalkojen turvotus tai kylmyyden tunne • väsymys

Infuusioreaktiot

Osalle voi ilmaantua allergisen reaktion kaltaisia reaktioita infuusion yhteydessä. Reaktiot ilmaantuvat yleensä minuuttien tai tuntien kuluessa, mutta voivat myös ilmaantua enimmillään 24 tunnin kuluttua hoidosta.

Oireita ovat:

- hengenahdistus tai hengityksen vinkuminen
- kutina tai ihottuma
- ihon punoitus
- huimaus
- vilunväristykset tai vapina
- kuume
- verenpaineen aleneminen (pyörtymisen tunne).

Kiinteän elimen siirteen hyljintä ja muut komplikaatiot, mukaan lukien käänteishyljintä, luuytimensiirron (kantasolusiirron) jälkeen, kun kantasolut ovat peräisin luovuttajalta (allogeeninen kantasolusiirto). Komplikaatiot voivat olla vakavia ja johtaa kuolemaan. Komplikaatioita voi esiintyä, jos siirto on tehty ennen JEMPERLI-hoitoa tai hoidon jälkeen. Terveystieteiden henkilöstö seuraa sinua komplikaatioiden varalta.

➔ **Hakeudu heti lääkärin hoitoon**, jos epäilet reaktiota.

Pelkän JEMPERLI-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- veren punasolujen vähyys (*anemia*)
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- ripuli, pahoinvointi, oksentelu
- ihon punoitus tai ihottuma, ihon tai limakalvojen rakkalamuodostus, ihon kutina
- nivelkipu
- korkea ruumiinlämpö, kuume
- veren maksaentsyymiarvojen suureneminen.

➔ **Tarkista** edellä olevasta **taulukosta** mahdollisten vakavien haittavaikutusten oireet.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- kilpirauhasen liikatoiminta
- lisämunuaisten hormonituotannon väheneminen (*lisämunuaisten vajaatoiminta*)

- keuhkotulehdus
- paksusuolen limakalvotulehdus
- haimatulehdus
- mahatulehdus
- maksatulehdus
- lihaskipu
- vilunväristykset
- infuusioreaktio
- infuusion aiheuttama yliherkkyysreaktio.

➔ **Tarkista** edellä olevasta **taulukosta** mahdollisten vakavien haittavaikutusten oireet.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä **enintään 1** käyttäjällä **100:sta**):

- aivotulehdus
- veren punasolujen tuhoutuminen (*autoimmuunihemolyyttinen anemia*)
- aivojen pohjassa sijaitsevan aivolisäkkeen tulehdus
- kilpirauhastulehdus
- tyypin 1 diabetes tai diabeettiset komplikaatiot (*diabeettinen ketoasidoosi*)
- ruokatorvitulehdus
- sairaus, joka aiheuttaa lihasheikkoutta ja lihasten nopeaa väsymistä (*myasthenia gravis*)
- niveltulehdus
- lihastulehdus
- silmätulehdus (silmän värikalvon ja värikalvoa ympäröivän sädekehän tulehdus)
- munuaistulehdus.

➔ **Tarkista** edellä olevasta **taulukosta** mahdollisten vakavien haittavaikutusten oireet.

Muut raportoidut haittavaikutukset (esiintymistiheys tuntematon):

- Keliakia (tyypillisinä oireina vatsakipu, ripuli ja turvotus gluteiinipitoisen ruoan jälkeen);
- Ruoansulatusentsyymien vähentynyt tai puutteellinen erittyminen haimasta (haiman eksokriininen vajaatoiminta).

JEMPERLI-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia, kun sitä annetaan yhdessä karboplatiinin ja paklitakselin kanssa:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä **yli 1** käyttäjällä **10:stä**):

- kilpirauhasen vajaatoiminta
- ihottuma
- ihon kuivuus
- lämmönnousu, kuume
- veren maksaentsyymiarvojen suureneminen.

➔ **Tarkista** edellä olevasta **taulukosta** mahdollisten vakavien haittavaikutusten oireet.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä **enintään 1** käyttäjällä **10:stä**):

- kilpirauhasen liikatoiminta
- keuhkotulehdus
- paksusuolen limakalvon tulehdus
- haimatulehdus.

➔ **Tarkista** edellä olevasta **taulukosta** mahdollisten vakavien haittavaikutusten oireet.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä **enintään 1** käyttäjällä **100:sta**):

- kilpirauhastulehdus
- lisämunuaishormonien erityksen väheneminen (*lisämunuaisten vajaatoiminta*)
- tyypin 1 diabetes
- sairaus, joka aiheuttaa lihasheikkoutta ja lihasten nopeaa väsymistä (*myasteeninen oireyhtymä*)
- sydänlihastulehdus

- mahatulehdus
- ruokatorven, mahan tai suolen verisuonitulehdus
- silmätulehdus
- niveltulehdus
- lihastulehdus
- koko elimistössä vallitseva yleistulehdus.

➔ **Tarkista** edellä olevasta **taulukosta** mahdollisten vakavien haittavaikutusten oireet.

Muut raportoidut haittavaikutukset (esiintymistiheys tuntematon):

- Keliakia (tyypillisinä oireina vatsakipu, ripuli ja turvotus gluteiinipitoisen ruoan jälkeen);
- Ruoansulatusentsyymien vähentynyt tai puutteellinen erittyminen haimasta (haiman eksokriininen vajaatoiminta).

➔ **Ota yhteys lääkäriin tai sairaanhoitajaan mahdollisimman pian**, jos sinulle ilmaantuu jokin näistä oireista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. JEMPERLI-valmisteen säilyttäminen

JEMPERLI annetaan sairaalassa tai klinikalla, ja terveydenhuoltohenkilöstö vastaa valmisteen säilytyksestä.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käyttövalmis infuusioneste voidaan säilyttää enintään 24 tunnin ajan 2–8 °C:ssa tai 6 tunnin ajan huoneenlämmössä (enintään 25 °C) (aika valmistelusta/laimentamisesta annon päättymiseen).

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat lääkkeessä näkyviä hiukkasia.

Älä säilytä käyttämättä jäänyttä lääkettä myöhempää käyttöä varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä JEMPERLI sisältää

- Vaikuttava aine on dostarlimabi.
- Yksi 10 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia, liuosta varten (steriiliä konsentraattia) sisältää 500 mg dostarlimabia.
- Yksi millilitra infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää 50 mg dostarlimabia.

- Muut aineet ovat trinitriumsitraattidihydraatti, sitruunahappomonohydraatti, L-arginiinihydrokloridi, natriumkloridi, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

JEMPERLI on kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai keltainen liuos, jossa ei ole käytännössä lainkaan näkyviä hiukkasia.

Kotelo sisältää yhden lasi-injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
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 (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 8020504

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Infuusionesteen valmistelu/laimennus, säilytys ja anto:

- Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. JEMPERLI on hieman opalisioivaa, väritöntä tai keltaista liuosta. Hävitä injektiopullo, jos se sisältää näkyviä hiukkasia.

- JEMPERLI on yhteensopiva IV-pussin kanssa, joka on valmistettu polyvinyylikloridista (PVC) di(2-etyyliheksyyli) ftalaatin (DEHP), eteenivinyylisetaatin, polyeteenin (PE), polypropeenin (PP) tai polyolefiinisekoituksen (PP+PE) kanssa tai ilman, ja PP:stä valmistetun ruiskun kanssa.
- 500 mg annos: Vedä injektiopullosta 10 ml JEMPERLI-valmistetta ja siirrä infuusiopussiin, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionestettä. Laimennetun liuoksen lopullisen pitoisuuden on oltava 2–10 mg/ml. . Infuusion kokonaistilavuus ei saa olla yli 250 ml. Tämä saattaa vaatia laimennusaineen poistamista infuusiopussista ennen JEMPERLI-määrän lisäämistä infuusiopussiin.
 - Jos esimerkiksi valmistetaan 500 mg:n annos 250 ml:n laimennusainetta sisältävään infuusiopussiin, 2 mg/ml:n pitoisuuden saavuttamiseksi on 250 ml:n infuusiopussista otettava pois 10 ml laimennusainetta. Sitten 10 ml JEMPERLI-valmistetta vedetään injektiopullosta ja siirretään infuusiopussiin.
- 1000 mg annos: Vedä kahdesta injektiopullosta 10 ml JEMPERLI-valmistetta (yhteensä 20 ml) ja siirrä infuusiopussiin, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionestettä. Laimennetun liuoksen lopullisen pitoisuuden on oltava 4–10 mg/ml. Infuusion kokonaistilavuus ei saa olla yli 250 ml. Tämä saattaa vaatia laimennusaineen poistamista infuusiopussista ennen JEMPERLI-määrän lisäämistä infuusiopussiin.
 - Jos esimerkiksi valmistetaan 1000 mg:n annos 250 ml:n laimennusainetta sisältävään infuusiopussiin, 4 mg/ml:n pitoisuuden saavuttamiseksi on 250 ml:n infuusiopussista otettava pois 20 ml laimennusainetta. Sitten 10 ml JEMPERLI-valmistetta vedetään kustakin kahdesta injektiopullosta, yhteensä 20 ml ja siirretään infuusiopussiin.
- Sekoita laimennettu liuos kääntelemällä pussia varovasti. Älä ravista lopullista infuusiopussia. Hävitä injektiopulloon mahdollisesti käyttämättä jäänyt liuos.
- Säilytä valmisteluun asti alkuperäiskotelossa. Herkkä valolle. Valmisteltu annos voidaan säilyttää:
 - huoneenlämmössä enintään 25 °C:ssa enintään 6 tuntia (aika laimennuksesta infuusion päättymiseen)
 - jääkaapissa 2–8 °C:ssa enintään 24 tuntia (aika laimennuksesta infuusion päättymiseen). Jos laimennettua liuosta on säilytetty jääkaapissa, liuoksen on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen antoa.
- Terveystenhuollon ammattilainen antaa JEMPERLI-valmisteen infuusiopumpulla laskimoon 30 minuuttia kestäväenä infuusiona.
- Putkien tulee olla PVC:tä, platinakovetettua silikonista tai PP:tä; PVC:stä tai polykarbonaatista valmistetut liittimet ja ruostumattomasta teräksestä valmistetut neulat.
- JEMPERLIN annon aikana on käytettävä A 0,2 tai 0,22 mikronin in-line tyypistä polyeetterisulfoni (PES) -suodatinta.
- JEMPERLI-valmistetta ei saa antaa nopeana injektiona / bolusinjektiona laskimoon.
- Muita lääkevalmisteita ei saa antaa saman infuusioletkun kautta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.