אוגוסט 2024

הנדון: JEMPERLI / ג'מפרלי

Dostarlimab 50mg/ml

Concentrate for solution for infusion

רופא/ה נכבד/ה
רוקח/ת נכבד/ה,

חברת גלקסוסמיתקליין ישראל בע"מ (GSK) מבקשת להודיע על עדכון התווית התכשיר, ובעקבותיו גם על עדכון העלון לצרכן ולרופא של התכשיר JEMPERLI / ג'מפרלי.

המרכיב הפעיל וחוזקו: Dostarlimab 50mg/ml

ההתוויה הרשומה המעודכנת לתכשיר בישראל:

JEMPERLI is indicated in combination with carboplatin and paclitaxel for the treatment of adult patients with mismatch repair deficient (dMMR)/ microsatellite instability-high (MSI-H) primary advanced or recurrent endometrial cancer (EC) and who are candidates for systemic therapy.

JEMPERLI is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with dMMR/MSI-H recurrent or advanced EC that has progressed on or following prior treatment with a platinum-containing regimen.

בהודעה זו מצויינים העדכונים המהותיים בלבד.

מקרא לעדכונים המסומנים:

מידע שהוסר – מסומן בקו אדום חוצה ~~XXX~~

תוספת – כתב **כחול**

להלן העידכונים המהותיים שנעשו בעלון לצרכן:

1. למה מיועדת התרופה?

ג'מפרלי מותווית בשילוב עם קרבופלטין ופקליטקסל לטיפול בחולים מבוגרים עם סרטן שהתקדם לראשונה או חוזר של רירית הרחם מסוג mismatch repair deficient (dMMR)/microsatellite instability high (MSI-H) ושהינם מועמדים לטיפול סיסטמי.

ג'מפרלי מותווית כטיפול יחיד (מונותרפיה) בחולים מבוגרים עם סרטן חוזר או מתקדם של רירית הרחם _מסוג mismatch repair deficient (dMMR)/microsatellite instability high (MSI-H), אשר התקדם על או לאחר כימותרפיה מסוג פלטינום.

קבוצה תרפויטית: תרופות אנטי-נאופלסטיות, נוגדנים חד שבטיים, נוגדנים מצומדי תרופה.

ג'מפרלי מכילה את החומר הפעיל דוסטרלימאב, שהינו נוגדן חד שבטי, סוג של חלבון שנועד לזהות ולהיצמד לחומר מטרה ספציפי בגוף. ג'מפרלי עובדת על ידי כך שהיא עוזרת למערכת החיסון להילחם בסרטן.
ג'מפרלי עשויה להינתן בשילוב עם תרופות אחרות נגד סרטן. חשוב שתקרא את העלונים לצרכן של התרופות נגד סרטן הנוספות שאתה עשוי לקבל. אם יש לך שאלות כלשהן לגבי תרופות אלו, שאל את הרופא.

3. כיצד תשתמש בתרופה?

.....

כאשר ג'מפרלי ניתנת לבד, המינון המומלץ של ג'מפרלי הוא 500 מ"ג כל 3 שבועות עבור 4 מנות, ולאחר מכן 1,000 מ"ג כל 6 שבועות עבור כל ~~המחזורים~~ המנות לאחר מכן.

כאשר ג'מפרלי ניתנת בשילוב עם קרבופלטין ופקליטקסל, המינון המומלץ של ג'מפרלי הוא 500 מ"ג כל 3 שבועות עבור 6 מנות, ולאחר מכן 1,000 מ"ג כל 6 שבועות עבור כל המנות לאחר מכן.

.....

4. תופעות לוואי

.....

מצבים	תסמינים אפשריים
.....	.....
דלקת של המעיים (קוליטיס, אנטריטיס, וסקוליטיס [דלקת כלי דם] במערכת העיכול)	• שלשול או יותר יציאות מהרגיל • צואה שחורה, זפתית ודביקה; דם או ריר בצואה • כאב בטן חזק או רגישות • בחילה, הקאה
....	....
דלקת של העור	• פריחה, גרד, עור יבש,קילוף או פצעים בעור • כיבים בפה, באף, בגרון או באזור איברי המין
.....	.....

.....

תופעות לוואי שאינן שכיחות

אלה עלולות להופיע ב- **עד 1 מכל 100** אנשים:

.....

• מצב בו השרירים נחלשים וקיימת עייפות מהירה של השרירים (מיאסטניה גרביס ~~או~~ ~~תסמונת מיאסטנית~~)

~~• דלקת של שריר הלב~~

• .....

~~• דלקת בכל הגוף~~

← **בדוק את הטבלה** מעלה עבור תסמינים של תופעות לוואי חמורות אפשריות.

תופעות לוואי נוספות שדווחו (ששכיחותן אינה ידועה):

• מחלת צליאק (המאופיינת בתסמינים כגון כאבי בטן, שלשולים ונפיחות, לאחר צריכת מזונות המכילים גלוטן)

• חוסר או ירידה באינזימי עיכול המיוצרים על ידי הלבלב (אי ספיקה אקסוקרינית של הלבלב).

תופעות הלוואי הבאות דווחו עם ג'מפרלי כאשר ניתן בשילוב עם קרבופלטין ופקליטקסל .

תופעות לוואי שכיחות מאוד

אלה עלולות להופיע ב- **יותר מ 1 מכל 10** אנשים:

• תת פעילות של בלוטת התריס

• פריחה בעור

• עור יבש

• חום

• עליה ברמות אינזימי כבד בדם

← **בדוק את הטבלה** מעלה עבור תסמינים של תופעות לוואי חמורות אפשריות.

תופעות לוואי שכיחות

אלה עלולות להופיע ב- **עד 1 מכל 10** אנשים:

• פעילות יתר של בלוטת התריס

• ירידה בהפרשת הורמוני בלוטת יותרת הכליה (אי ספיקה של יותרת הכליה)

• דלקת של הריאה

• דלקת של רירית המעי (מעי הגס)

← **בדוק את הטבלה** מעלה עבור תסמינים של תופעות לוואי חמורות אפשריות.

תופעות לוואי שאינן שכיחות

אלה עלולות להופיע ב- **עד 1 מכל 100** אנשים:

• דלקת של בלוטת התריס

• סוכרת מסוג 1

• מצב בו השרירים נחלשים וקיימת עייפות מהירה של השרירים (תסמונת מיאסטנית)

• דלקת של שריר הלב

• דלקת של הלבלב

• דלקת של הקיבה

• דלקת של כלי הדם בצינור המזון, בקיבה או במעי

• דלקת של העין

• דלקת של המפרקים

• דלקת של השרירים

• דלקת בכל הגוף

← **בדוק את הטבלה** מעלה עבור תסמינים של תופעות לוואי חמורות אפשריות.

תופעות לוואי נוספות שדווחו (ששכיחותן אינה ידועה):
• מחלת צליאק (המאופיינת בתסמינים כגון כאבי בטן, שלשולים ונפיחות, לאחר צריכת מזונות המכילים גלוטן)
• חוסר או ירידה באינזימי עיכול המיוצרים על ידי הלבלב (אי ספיקה אקסוקרינית של הלבלב).

להלן העידכונים המהותיים שנעשו בעלון לרופא:

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

JEMPERLI is indicated in combination with carboplatin and paclitaxel for the treatment of adult patients with mismatch repair deficient (dMMR)/ microsatellite instability-high (MSI-H) primary advanced or recurrent endometrial cancer (EC) and who are candidates for systemic therapy.

JEMPERLI is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with ~~mismatch repair deficient (~~dMMR~~)~~/~~microsatellite instability-high (~~MSI-H~~)~~ recurrent or advanced ~~endometrial cancer (~~EC~~)~~ that has progressed on or following prior treatment with a platinum-containing regimen.

Posology

JEMPERLI in combination with carboplatin and paclitaxel

When JEMPERLI is administered in combination with carboplatin and paclitaxel, refer to the full Prescribing Information for the combination products (see also section 5.1).

The recommended dose is 500 mg dostarlimab every 3 weeks in combination with carboplatin and paclitaxel every 3 weeks for 6 cycles followed by 1000 mg dostarlimab as monotherapy every 6 weeks for all cycles thereafter.

The dosage regimen in combination with carboplatin and paclitaxel is presented in Table 1.

Table 1. Dosage regimen for JEMPERLI in combination with carboplatin and paclitaxel

	500 mg once every 3 weeks in combination with carboplatin and paclitaxel[a] (1 Cycle = 3 weeks)						1000 mg once every 6 weeks as monotherapy until disease progression or unacceptable toxicity (1 Cycle = 6 weeks)			
Cycle	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7	Cycle 8	Cycle 9	Continue dosing
Week	1	4	7	10	13	16	19	25	31	Q6W

3 weeks between Cycle 6 and Cycle 7

[a] Administer dostarlimab prior to carboplatin and paclitaxel on the same day.

Administration of dostarlimab should continue according to the recommended schedule until disease progression or unacceptable toxicity, or for a duration of up to 3 years (see section 5.1).

JEMPERLI monotherapy

The recommended dose as monotherapy is 500 mg dostarlimab every 3 weeks for 4 cycles followed by 1000 mg every 6 weeks for all cycles thereafter.

.....

4.8 Undesirable effects

.....

Dostarlimab in combination with carboplatin and paclitaxel

The safety of dostarlimab has been evaluated in 241 patients with primary advanced or recurrent EC who received dostarlimab in combination with carboplatin and paclitaxel in the RUBY study. Patients received doses of 500 mg dostarlimab every 3 weeks for 6 cycles followed by 1000 mg every 6 weeks for all cycles thereafter.

In patients with primary advanced or recurrent EC (N = 241), the most common adverse reactions (> 10 %) were rash (22.8 %), rash maculopapular (14.1%), hypothyroidism (14.1 %), alanine aminotransferase increased (12.9 %), aspartate aminotransferase increased (12.0 %), pyrexia (12.0 %) and dry skin (10.4 %). JEMPERLI was permanently discontinued due to adverse reactions in 12 (5.0 %) patients; most were immune-related events. Adverse reactions were serious in 5.8 % of patients; most serious adverse reactions were immune-related adverse reactions (see section 4.4).

In the RUBY study the safety profile for patients with dMMR/MSI-H EC (N=52) was not different from that of the overall population (N=241) presented in Table 4.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported in clinical trials of dostarlimab as a monotherapy or in combination with chemotherapy are listed in Table 4 by system organ class and by frequency. ~~Unless otherwise stated, the~~The frequencies of adverse reactions listed in the dostarlimab monotherapy column are based on all-cause adverse event frequency identified in 605 patients with advanced or recurrent solid tumours from the GARNET study exposed to dostarlimab monotherapy for a median duration of treatment of 24 weeks (range: 1 week to 229 weeks). Unless otherwise stated, the frequencies of adverse reactions listed in the dostarlimab in combination with chemotherapy column are based on all-cause adverse event frequency identified in 241 patients with primary advanced or recurrent EC from the RUBY study exposed to dostarlimab in combination with carboplatin and paclitaxel for a median duration of treatment of 43 weeks (range: 3 to 151 weeks). For additional safety information when dostarlimab is administered in combination with carboplatin and paclitaxel, refer to the respective Prescribing Information for the combination products.

Adverse reactions known to occur with dostarlimab as monotherapy, or with carboplatin or paclitaxel given alone, may occur during treatment with these medicinal products in combination, even if these reactions were not reported in clinical studies with dostarlimab in combination with carboplatin and paclitaxel. These reactions are presented by system organ class and by frequency. Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); and not known (cannot be estimated from the available data).

Table 43: Adverse reactions in patients treated with dostarlimab

	Dostarlimab monotherapy	**Dostarlimab in combination with chemotherapy**
Blood and lymphatic system disorders		
Very common	Anaemia[a]	
Endocrine disorders		
Very common	Hypothyroidism*[b]	Hypothyroidism[e]
Common	Hyperthyroidism*, adrenal insufficiency*	Hyperthyroidism, adrenal insufficiency
Uncommon	Thyroiditis*[c], hypophysitis[d]	Thyroiditis
Metabolism and nutrition disorders		
Uncommon	Type 1 diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis	Type 1 diabetes mellitus
Nervous system disorders		
Uncommon	Encephalitis, myasthenia gravis	Myasthenic syndrome[f]
Eye disorders		
Uncommon	Uveitis[g]	Uveitis
Cardiac disorders		
Uncommon		Myocarditis[h]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Common	Pneumonitis*[i]	Pneumonitis
Gastrointestinal disorders		
Very common	Diarrhoea, nausea, vomiting	
Common	Colitis*[j], pancreatitis[k], gastritis	Colitis[l]
Uncommon	Oesophagitis	Pancreatitis, immune mediated gastritis[f], vasculitis gastrointestinal[f]

	Dostarlimab monotherapy	Dostarlimab in combination with chemotherapy
Hepatobiliary disorders		
Common	Hepatitis*[m]	
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Very common	Rash*[n], pruritus	Rash[o], dry skin
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Very common	Arthralgia*	
Common	Myalgia	
Uncommon	Immune-mediated arthritis, polymyalgia rheumatica, immune-mediated myositis	Immune-mediated arthritis, myositis[p]
Renal and urinary disorders		
Uncommon	Nephritis*[q]	
General disorders and administration site conditions		
Very common	Pyrexia	Pyrexia
Common	Chills	
Uncommon		Systemic inflammatory response syndrome[p]
Investigations		
Very common	Transaminases increased[r]	Alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased
Injury, poisoning and procedural complications		
Common	Infusion-related reaction*[s]	

* See section 'Description of selected adverse reactions.'
[a] Includes anaemia and autoimmune haemolytic anaemia
[b] Includes hypothyroidism and autoimmune hypothyroidism
[c] Includes thyroiditis and autoimmune thyroiditis
[d] Includes hypophysitis and lymphocytic hypophysitis
[e] Includes hypothyroidism and immune-mediated hypothyroidism
[f] Reported from ongoing blinded trial of dostarlimab in combination; estimated frequency category
[g] Includes uveitis and iridocyclitis
[h] Includes myocarditis (combination with chemotherapy) and immune-mediated myocarditis from ongoing blinded trial of dostarlimab in combination; estimated frequency category
[i] Includes pneumonitis, interstitial lung disease and immune-mediated lung disease
[j] Includes colitis, enterocolitis and immune-mediated enterocolitis
[k] Includes pancreatitis and pancreatitis acute
[l] Includes colitis (combination with chemotherapy) and enteritis reported from ongoing trial of dostarlimab in combination
[m] Includes hepatitis, autoimmune hepatitis and hepatic cytolysis
[n] Includes rash, rash maculo-papular, erythema, rash macular, rash pruritic, rash erythematous, rash papular, erythema multiforme, skin toxicity, drug eruption, toxic skin eruption, exfoliative rash and pemphigoid
[o] Includes rash and rash maculo-papular
[p] Reported in ongoing trial of dostarlimab in combination
[q] Includes nephritis and tubulointerstitial nephritis
[r] Includes transaminases increased, alanine aminotransferases increased, aspartate aminotransferases increased and hypertransaminasaemia
[s] Includes infusion-related reaction and hypersensitivity.

~~System Organ Class~~	~~Frequency of all grades~~	~~Frequency of grades 3-4~~
~~Blood and lymphatic system disorders~~	~~Very common~~ ~~Anaemia[a]~~	~~Common~~ ~~Anaemia[a]~~
~~Endocrine disorders~~	~~Very common~~ ~~Hypothyroidism*[b]~~ ~~Common~~ ~~Hyperthyroidism*, adrenal insufficiency~~ ~~Uncommon~~ ~~Thyroiditis[c], hypophysitis[d]~~	~~Uncommon~~ ~~Adrenal insufficiency, hyperthyroidism~~
~~Metabolism and nutrition disorders~~	~~Uncommon~~ ~~Type 1 diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis~~	~~Uncommon~~ ~~Type 1 diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis~~
~~Nervous system disorders~~	~~Uncommon~~ ~~Encephalitis, myasthenia gravis, myasthenic syndrome[e]~~	~~Uncommon~~ ~~Encephalitis, myasthenic syndrome[e]~~
~~Eye disorders~~	~~Uncommon~~ ~~Uveitis[f]~~	
~~Cardiac disorders~~	~~Uncommon~~ ~~Myocarditis*[g]~~	~~Uncommon~~ ~~Myocarditis*[g]~~
~~Respiratory, thoracic and mediastinal disorders~~	~~Common~~ ~~Pneumonitis*[h]~~	~~Common~~ ~~Pneumonitis[i]~~

System Organ Class	Frequency of all grades	Frequency of grades 3-4
Gastrointestinal disorders	**Very common** Diarrhoea, nausea, vomiting **Common** Colitis*[1], pancreatitis[b], gastritis[l] **Uncommon** Oesophagitis	**Common** Nausea, vomiting, diarrhoea **Uncommon** Pancreatitis[b], colitis[m], gastritis[l], oesophagitis
Hepatobiliary disorders	**Common** Hepatitis[n]	**Uncommon** Hepatitis[n]
Skin and subcutaneous tissue disorders	**Very common** Rash[o], pruritus	**Common** Rash[o] **Uncommon** Pruritus
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**Very common** Arthralgia **Common** Myalgia **Uncommon** Immune-mediated arthritis, polymyalgia rheumatica, myositis[q]	**Uncommon** Arthralgia, immune-mediated arthritis, myositis[q]
Renal and urinary disorders	**Uncommon** Nephritis*[r]	
General disorders and administration site conditions	**Very common** Pyrexia **Common** Chills **Uncommon** Systemic inflammatory response syndrome[s]	**Uncommon** Pyrexia, chills, Systemic inflammatory response syndrome[s]
Investigations	**Very common** Transaminases increased[t]	**Common** Transaminases increased[u]
Injury, poisoning and procedural complications	**Common** Infusion-related reaction[v]	**Uncommon** Infusion-related reaction

[1] See section 'Description of selected adverse reactions.'
[a] Includes anaemia and autoimmune haemolytic anaemia
[b] Includes hypothyroidism and autoimmune hypothyroidism
[c] Includes thyroiditis and autoimmune thyroiditis
[d] Includes hypophysitis and lymphocytic hypophysitis
[e] Reported from ongoing blinded trials of dostarlimab in combination; estimated frequency category
[f] Includes uveitis and iridocyclitis
[g] Includes myocarditis and immune-mediated myocarditis
[h] Includes pneumonitis , interstitial lung disease and immune-mediated lung disease
[i] Includes pneumonitis and interstitial lung disease
[j] Includes colitis, enterocolitis and immune-mediated enterocolitis (monotherapy pool), and enteritis reported from ongoing blinded trial of dostarlimab in combination; estimated frequency category
[k] Includes pancreatitis and pancreatitis acute
[l] Includes gastritis (monotherapy pool), and immune-mediated gastritis and vasculitis gastrointestinal reported from ongoing blinded trial of dostarlimab in combination; estimated frequency category.
[m] Includes colitis and immune-mediated enterocolitis (monotherapy pool), and enteritis reported from ongoing blinded trial of dostarlimab in combination; estimated frequency category
[n] Includes hepatitis , autoimmune hepatitis and hepatic cytolysis
[o] Includes rash, rash maculo-papular, erythema rash macular, rash pruritic, rash erythematous, rash papular, erythema multiforme, skin toxicity, drug eruption,toxic skin eruption, exfoliative rash and pemphigoid
[p] Includes rash ,rash maculo-papular and drug eruption
[q] Includes myositis reported in an ongoing trial of dostarlimab in combination, and immune-mediated myositis (monotherapy pool); estimated frequency category
[r] Includes nephritis and tubulointerstitial nephritis
[s] Reported from an ongoing trial of dostarlimab in combination; estimated frequency category
[t] Includes transaminases increased, alanine aminotransferases increased, aspartate aminotransferases increased and hypertransaminasaemia
[u] Includes alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased and transaminases increased
[v] Includes infusion-related reaction and hypersensitivity.

.....

Immunogenicity

In the GARNET study, Aanti-drug antibodies (ADA) were tested in 315 patients who received dostarlimab and the incidence of dostarlimab treatment-emergent ADAs was 2.5 %. Neutralising antibodies were detected in 1.3 % of patients. Co-administration with carboplatin and paclitaxel did not affect dostarlimab immunogenicity. In the RUBY study, of the 225 patients who were treated with dostarlimab in combination with carboplatin and paclitaxel and evaluable for the presence of ADAs, there was no incidence of dostarlimab treatment-emergent ADA or treatment-emergent neutralising antibodies.

.....

קיימים עדכונים נוספים. למידע נוסף יש לעיין בעלון לרופא ובעלון לצרכן המעודכנים.

העלון לרופא ולצרכן מצורפים להודעה זו.

העלון לרופא והעלון לצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:

https://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/index.asp?safa=h וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לחברת גלקסוסמיתקליין רח' בזל 25 פתח תקוה בטלפון: 03-9297100.
בברכה,

ליליאנה בלטר
רוקחת ממונה