

יוני 2022

רופא/ה נכבד/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

שלום רב,

הנדון : Kymriah, dispersion for infusion

חברת נוברטיס ישראל בע"מ מבקשת להודיע על עדכון בעלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשיר קימריה.

התוויות התכשיר:

Kymriah is indicated for the treatment of:

Paediatric and young adult patients up to and including 25 years of age with CD19+ B-cell acute lymphoblastic leukaemia (ALL) that is refractory, in relapse post-transplant or in second or later relapse.

Adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy.

Limitation of Use: KYMRIAH is not indicated for treatment of patients with primary or secondary central nervous system lymphoma

חומר פעיל:

Tisagenlecleucel (1.2×10^6 to 6×10^8 CAR- positive viable T cells)

בהודעה זו מפורטים העדכונים המהווים עדכון במידע בטיחותי בלבד. למידע מלא יש לעיין בעלוני התכשיר. העלונים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לבעל הרישום: נוברטיס ישראל בע"מ. תוצרת הארץ 6, ת.ד. 7126, תל אביב

העלון לרופא עודכן ביוני 2022, להלן העדכונים המהווים עדכון במידע בטיחותי:
(טקסט עם קו תחתי מצייין טקסט שהוסף לעלון ואילו טקסט עם קו חוצה מסמן טקסט שהורד מהעלון. החמרה במידע בטיחותי **מודגשת בצהוב**)

4.2 Posology and method of administration

Kymriah must be administered in a qualified treatment centre. Therapy should be initiated under the direction of and supervised by a healthcare professional experienced in the treatment of haematological malignancies and trained for administration and management of patients treated with Kymriah. Tocilizumab for use in the event of cytokine release syndrome (CRS) and emergency equipment must be available per patient prior to infusion. The treatment centre must have access to additional doses of tocilizumab within 8 hours. In the exceptional case where tocilizumab is not available due to a shortage that is listed in the Ministry of Health website, suitable alternative measures to treat CRS instead of tocilizumab must be available prior to infusion.

4.4 Special warnings and precautions for use

...

Cytokine release syndrome

Cytokine release syndrome, including fatal or life-threatening events, has been frequently observed after Kymriah infusion (see section 4.8). In almost all cases, development of cytokine release syndrome occurred between 1 to 10 days (median onset 3 days) after Kymriah infusion- in paediatric and young adult B-cell ALL patients and between 1 and 9 days (median onset 3 days) after Kymriah infusion in adult DLBCL patients. The median time to resolution of cytokine release syndrome was

8 days in B-cell ALL patients and 7 days in DLBCL patients.

Symptoms of cytokine release syndrome may include high fever, rigors, myalgia, arthralgia, nausea, vomiting, diarrhoea, diaphoresis, rash, anorexia, fatigue, headache, hypotension, dyspnoea, tachypnoea, ~~and~~ hypoxia, and tachycardia. Organ dysfunction, including cardiac insufficiency ~~and arrhythmia~~, renal insufficiency and liver injury with accompanying elevated aspartate aminotransferase (AST), elevated alanine aminotransferase (ALT) or elevated total bilirubin may also be observed. In some cases, disseminated intravascular coagulation (DIC) with low fibrinogen levels, capillary leak syndrome (CLS), macrophage activation syndrome (MAS) and haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) may occur in the setting of cytokine release syndrome. Patients should be closely monitored for signs or symptoms of these events, including fever.

...

Risk factors for severe cytokine release syndrome in paediatric and young adult B-cell ALL patients are: high pre-infusion tumour burden, uncontrolled or accelerating tumour burden following lymphodepleting chemotherapy, active infection and early onset of fever or cytokine release syndrome following Kymriah infusion. High tumour burden prior to Kymriah infusion was identified as a risk factor for developing severe cytokine release syndrome in adult DLBCL patients.

Prior to administration of Kymriah in paediatric and young adult B-cell ALL patients, efforts should be made to lower and control the patient's tumour burden.

In all indications, appropriate prophylactic and therapeutic treatment for infections should be provided, and complete resolution of any existing infections should be ensured. Infections may also occur during cytokine release syndrome and may increase the risk of a fatal event.

Management of cytokine release syndrome associated with Kymriah

Cytokine release syndrome should be managed solely based on the patient's clinical presentation and according to the cytokine release syndrome management algorithm provided in Table 1. Anti-IL-6 based therapy such as tocilizumab has been administered for moderate or severe cytokine release syndrome associated with Kymriah. One dose of tocilizumab per patient must be on site and available for administration prior to Kymriah infusion. The treatment centre should have access to additional doses of tocilizumab within 8 hours. In the exceptional case where tocilizumab is not available due to a shortage that is listed in the Ministry of Health website, the treatment centre must have access to suitable alternative measures instead of tocilizumab to treat CRS.

Corticosteroids may be administered in cases of life-threatening emergencies. Tisagenlecleucel continues to expand and persist following administration of tocilizumab and corticosteroids. Patients with medically significant cardiac dysfunction should be managed by standards of critical care and measures such as echocardiography should be considered. Tumour necrosis factor (TNF) antagonists are not recommended for management of Kymriah-associated cytokine release syndrome.

Table 1 Cytokine release syndrome management algorithm

Cytokine release syndrome severity	Management
<p><i>Prodromal syndrome:</i> Low-grade fever, fatigue, anorexia</p>	<p>Observe in person; exclude infection; administer antibiotics per local guidelines if neutropenic; provide symptomatic support.</p>
<p><i>Cytokine release syndrome requiring mild intervention—one or more of the following:</i> — High fever — Hypoxia — Mild hypotension</p>	<p>Administer antipyretics, oxygen, intravenous fluids and/or low-dose vasopressors as needed.</p>
<p><i>Cytokine release syndrome requiring moderate to aggressive intervention—one or more of the following:</i> — Haemodynamic instability despite intravenous fluids and vasopressor support — Worsening respiratory distress, including pulmonary infiltrates, increasing oxygen requirement including high-flow oxygen and/or need for mechanical ventilation — Rapid clinical deterioration</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Administer high-dose or multiple vasopressors, oxygen, mechanical ventilation and/or other supportive care as needed. ● Administer tocilizumab. <ul style="list-style-type: none"> — Patient weight less than 30 kg: 12 mg/kg intravenously over 1 hour — Patient weight \geq30 kg: 8 mg/kg intravenously over 1 hour (maximum dose 800 mg) <p>Repeat tocilizumab as needed at a minimum interval of 8 hours if there is no clinical improvement.</p> <p>If no response to second dose of tocilizumab, consider a third dose of tocilizumab or pursue alternative measures for treatment of cytokine release syndrome.</p> <p>Limit to a maximum total of 4 tocilizumab doses.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● If no clinical improvement within 12 to 18 hours of the first tocilizumab dose, or worsening at any time, administer methylprednisolone 2 mg/kg as an initial dose, then 2 mg/kg per day until vasopressors and high-flow oxygen are no longer needed, then taper.

<u>Cytokine release syndrome severity</u>	<u>Symptomatic treatment</u>	<u>Tocilizumab</u>	<u>Corticosteroids</u>
<u>Mild symptoms requiring symptomatic treatment only, e.g.</u> - <u>low fever</u> - <u>fatigue</u> - <u>anorexia</u>	<u>Exclude other causes (e.g. infection) and treat specific symptoms with, for example, antipyretics, anti-emetics, analgesics, etc.</u> <u>If neutropenic, administer antibiotics per local guidelines</u>	<u>Not applicable</u>	<u>Not applicable</u>
<u>Symptoms requiring moderate intervention:</u> - <u>high fever</u> - <u>hypoxia</u> - <u>mild hypotension</u>	<u>Antipyretics, oxygen, intravenous fluids and/or low-dose vasopressors as needed</u> <u>Treat other organ toxicities as per local guidance</u>		
<u>Symptom requiring aggressive intervention:</u> - <u>hypoxia requiring high-flow oxygen supplementation or</u> - <u>hypotension requiring high-dose or multiple vasopressors</u>	<u>High-flow oxygen</u> <u>Intravenous fluids and high-dose vasopressor(s)</u> <u>Treat other organ toxicities as per local guidelines</u>	<u>If no improvement after symptomatic treatment administer tocilizumab intravenously over 1 hour:</u> - <u>8 mg/kg (max. 800 mg) if body weight \geq30 kg</u> - <u>12 mg/kg if body weight $<$30 kg</u>	<u>If no improvement within 12-18 hours of tocilizumab, administer a daily dose of 2 mg/kg intravenously methylprednisolone (or equivalent) until vasopressor and oxygen no longer needed, then taper*</u>
<u>Life-threatening symptoms:</u> - <u>haemodynamic instability despite intravenous fluids and vasopressors</u> - <u>worsening respiratory distress</u> - <u>rapid clinical deterioration</u>	<u>Mechanical ventilation</u> <u>Intravenous fluids and high-dose vasopressor(s)</u> <u>Treat other organ toxicities as per local guidelines</u>	<u>If no improvement, repeat every 8 hours (max total of 4 doses)*</u>	
<u>* If no improvement after tocilizumab and steroids, consider other anti-cytokine and anti-T cell therapies following institutional policy and published guidelines.</u>			

Alternative cytokine release syndrome management strategies may be implemented based on appropriate institutional or academic guidelines.

Neurological adverse reactions

Neurological events, in particular encephalopathy, confusional state or delirium, occur frequently with Kymriah and can be severe or life-threatening (see section 4.8). Other manifestations included depressed level of consciousness, seizures, aphasia and speech disorder. The majority of neurological events occurred within 8 weeks following Kymriah infusion and were transient. The median time to onset of the first neurological events occurring at any time following Kymriah infusion was 8 days in B-cell ALL and 6 days in DLBCL. The median time to resolution was 7 days for B-cell ALL and 13 days for DLBCL. Neurological events can be concurrent with cytokine release syndrome, following resolution of cytokine release syndrome or in the absence of cytokine release syndrome.

Patients should be monitored for neurological events. In case of neurological events, patients should be diagnostically worked up and managed depending on the underlying pathophysiology and in accordance with local standard of care.

Infections and febrile neutropenia

Patients with active, uncontrolled infection should not start Kymriah treatment until the infection is resolved. Prior to Kymriah infusion, infection prophylaxis should follow standard guidelines based on the degree of preceding immunosuppression.

Serious infections, including life-threatening or fatal infections, in some cases with late onset, occurred frequently in patients after Kymriah infusion (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of infection and treated appropriately. As appropriate, prophylactic antibiotics should be administered and surveillance testing should be employed prior to and during treatment with Kymriah. Infections are known to complicate the course and management of concurrent cytokine release syndrome.

The possibility of opportunistic infections of the central nervous system should be considered in patients with neurological adverse events and appropriate diagnostic evaluations should be performed.

Febrile neutropenia was frequently observed in patients after Kymriah infusion (see section 4.8) and may be concurrent with cytokine release syndrome. In the event of febrile neutropenia, infection should be evaluated and managed appropriately with broad-spectrum antibiotics, fluids and other supportive care, as medically indicated.

In patients achieving complete remission following Kymriah, resulting low immunoglobulin levels can increase the risk for infections. Attention to signs and symptoms of infection should be implemented according to age and standard specific guidelines.

...

Content of dextran 40 and dimethyl sulfoxide (DMSO)

This medicinal product contains 11 mg dextran 40 and 82.5 mg dimethyl sulfoxide (DMSO) per mL. Each of these excipients are known to possibly cause anaphylactic reaction following parenteral administration. All Patients not previously exposed to dextran and DMSO should be observed closely during the first minutes of the infusion period.

4.8 Undesirable effects

...

Table 2 Adverse drug reactions observed in clinical studies

Adverse drug reaction (MedDRA system-organ class)	Studies B2202 (N=79) + C2201 (N=115)		
	Very common (≥1/10)	Common (≥1/100 to <1/10)	Uncommon (≥1/1000 to <1/100)
Infections and infestations ^{†)}	Infections – pathogen unspecified Viral infections Bacterial infections Fungal infections		
Blood and lymphatic system disorders	-Anaemia Haemorrhage ^{‡)} Febrile neutropenia Neutropenia Thrombocytopenia	Haemophagocytic lymphohistiocytosis Leukopenia Pancytopenia Coagulopathy Lymphopenia	B-cell aplasia
Immune system disorders	Cytokine release syndrome Hypogammaglobulinaemia ^{‡)}	Infusion-related reaction Graft-versus-host disease	

Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite Hypokalaemia Hypophosphataemia Hypomagnesaemia Hypocalcaemia	Hypoalbuminaemia Hyperglycaemia Hyponatraemia Hyperuricaemia Fluid overload Hyperealeaemia Tumour lysis syndrome Hyperkalaemia Hyperphosphataemia Hypernatraemia Hypermagnesaemia	
Psychiatric disorders	Anxiety Delirium ⁴⁾ -Sleep disorder ⁵⁾		
Nervous system disorders	Headache ⁶⁾ Encephalopathy ⁷⁾	Dizziness ⁸⁾ Peripheral neuropathy ⁹⁾ Tremor ¹⁰⁾ Motor dysfunction ¹¹⁾ Seizure ¹²⁾ Speech disorders ¹³⁾ Neuralgia ¹⁴⁾ Ataxia ¹⁵⁾	Ischaemic cerebral infarction
Eye disorders		Visual impairment ¹⁶⁾	
Cardiac disorders	Arrhythmia ¹⁷⁾	Cardiac failure ¹⁸⁾ Cardiac arrest	
Vascular disorders	Hypotension ¹⁹⁾ Hypertension	Thrombosis ²⁰⁾ Capillary leak syndrome	Flushing
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough ²¹⁾ Dyspnoea ²²⁾ Hypoxia	Oropharyngeal pain ²³⁾ Pulmonary oedema ²⁴⁾ Nasal congestion Pleural effusion Tachypnoea Acute respiratory distress syndrome	Lung infiltration
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea Nausea Vomiting Constipation Abdominal pain ²⁵⁾	Stomatitis Abdominal distension Dry mouth Ascites	
Hepatobiliary disorders		Hyperbilirubinaemia	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash ²⁶⁾	Pruritus Erythema Hyperhidrosis Night sweats	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	Back pain Myalgia Musculoskeletal pain	
Renal and urinary disorders	Acute kidney injury ²⁷⁾		
General disorders and administration site conditions	Pyrexia Fatigue ²⁸⁾ Oedema ²⁹⁾ Pain ³⁰⁾ Chills	Influenza-like illness Asthenia Multiple organ dysfunction syndrome	

Investigations	<p>Lymphocyte count decreased*</p> <p>White blood cell count decreased*</p> <p>Haemoglobin decreased*</p> <p>Neutrophil count decreased*</p> <p>Platelet count decreased*</p> <p>Aspartate aminotransferase increased</p>	<p>Alanine aminotransferase increased</p> <p>Blood bilirubin increased</p> <p>Weight decreased</p> <p>Serum ferritin increased</p> <p>Blood fibrinogen decreased</p> <p>International normalised ratio increased</p> <p>Fibrin D-dimer increased</p> <p>Activated partial thromboplastin time prolonged</p> <p>Blood alkaline phosphatase increased</p> <p>Prothrombin time prolonged</p>	
----------------	---	---	--

- 1) Infections and infestations presented reflect high level group terms.
- 2) Haemorrhage includes anal haemorrhage, blood urine present, catheter site haemorrhage, cerebral haemorrhage, conjunctival haemorrhage, contusion, cystitis haemorrhage, duodenal ulcer haemorrhage, disseminated intravascular coagulation, epistaxis, eye contusion, gastrointestinal haemorrhage, gingival bleeding, haematochezia, haemarthrosis, haematemesis, haematuria, haemoptysis, large intestinal haemorrhage, melaena, menorrhagia, mouth haemorrhage, peritoneal haematoma, petechiae, pharyngeal haemorrhage, post-procedural haemorrhage, pulmonary haemorrhage, purpura, retinal haemorrhage, traumatic haematoma, tumour haemorrhage, upper gastrointestinal haemorrhage and vaginal haemorrhage.
- 3) Hypogammaglobulinaemia includes immunoglobulins decreased, blood immunoglobulin A decreased, blood immunoglobulin G decreased, blood immunoglobulin M decreased, immunodeficiency, immunodeficiency common variable and hypogammaglobulinaemia.
- 4) Delirium includes agitation, delirium, hallucination, hallucination visual, irritability and restlessness.
- 5) Sleep disorder includes sleep disorder, insomnia and nightmare.
- 6) Headache includes headache and migraine.
- 7) Encephalopathy includes depressed level of consciousness, mental status changes, automatism, cognitive disorder, confusional state, disturbance in attention, encephalopathy, somnolence, lethargy, memory impairment, metabolic encephalopathy and thinking abnormal.
- 8) Dizziness includes dizziness, presyncope and syncope.
- 9) Peripheral neuropathy includes paraesthesia, peripheral sensory neuropathy, neuropathy peripheral, hyperaesthesia and hypoaesthesia.
- 10) Tremor includes dyskinesia and tremor.
- 11) Motor dysfunction includes muscle spasms, muscle twitching, myoclonus and myopathy.
- 12) Seizure includes seizure, generalised tonic-clonic seizures and status epilepticus.
- 13) Speech disorders includes speech disorders, dysarthria and aphasia.
- 14) Neuralgia includes neuralgia and sciatica.
- 15) Ataxia includes ataxia and dysmetria.
- 16) Visual impairment includes vision blurred and visual impairment.
- 17) Arrhythmia includes atrial fibrillation, supraventricular tachycardia, tachycardia and ventricular extrasystoles.
- 18) Cardiac failure includes cardiac failure, left ventricular dysfunction, cardiac failure congestive and right ventricular dysfunction.
- 19) Hypotension includes hypotension and orthostatic hypotension.
- 20) Thrombosis includes deep vein thrombosis, embolism, pulmonary embolism, thrombosis, vena cava thrombosis and venous thrombosis.
- 21) Cough includes cough, productive cough and upper-airway cough syndrome.
- 22) Dyspnoea includes dyspnoea, dyspnoea exertional, respiratory distress and respiratory failure.
- 23) Oropharyngeal pain includes oral pain and oropharyngeal pain.
- 24) Pulmonary oedema includes acute pulmonary oedema and pulmonary oedema.
- 25) Abdominal pain includes abdominal pain, abdominal pain upper and abdominal discomfort.
- 26) Rash includes dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis contact, rash, rash maculo-papular, rash papular and rash pruritic.
- 27) Acute kidney injury includes acute kidney injury, anuria, azotaemia, blood creatinine abnormal, blood creatinine increased, renal failure, renal tubular dysfunction and renal tubular necrosis.
- 28) Fatigue includes fatigue and malaise.
- 29) Oedema includes oedema peripheral, generalised oedema, localised oedema, face oedema and peripheral swelling.

³⁰⁾ — Pain includes pain and pain in extremity.
 * — Frequency is based on laboratory values. Patients are counted only for the worst grade observed post baseline.

Infections and infestations¹⁾	
<u>Very common:</u>	<u>Infections - pathogen unspecified, viral infections, bacterial infections</u>
<u>Common:</u>	<u>Fungal infections</u>
Blood and lymphatic system disorders	
<u>Very common:</u>	<u>Anaemia, haemorrhage²⁾, febrile neutropenia, neutropenia, thrombocytopenia</u>
<u>Common:</u>	<u>Haemophagocytic lymphohistiocytosis, leukopenia, pancytopenia, coagulopathy, lymphopenia</u>
<u>Uncommon:</u>	<u>B-cell aplasia</u>
Immune system disorders	
<u>Very common:</u>	<u>Cytokine release syndrome, hypogammaglobulinaemia³⁾</u>
<u>Common:</u>	<u>Infusion-related reaction, graft-versus-host disease⁴⁾</u>
Metabolism and nutrition disorders	
<u>Very common:</u>	<u>Decreased appetite, hypokalaemia, hypophosphataemia, hypomagnesaemia</u>
<u>Common:</u>	<u>Hypoalbuminaemia⁵⁾, hyperglycaemia, hyponatraemia, hyperuricaemia, hypercalcaemia, tumour lysis syndrome, hyperkalaemia, hyperphosphataemia, hypernatraemia, hypermagnesaemia, hyperferritinaemia⁶⁾, hypocalcaemia</u>
Psychiatric disorders	
<u>Common:</u>	<u>Anxiety, delirium⁷⁾, sleep disorder⁸⁾</u>
Nervous system disorders	
<u>Very common:</u>	<u>Headache⁹⁾, encephalopathy¹⁰⁾</u>
<u>Common:</u>	<u>Dizziness¹¹⁾, peripheral neuropathy¹²⁾, tremor¹³⁾, motor dysfunction¹⁴⁾, seizure¹⁵⁾, speech disorders¹⁶⁾, neuralgia¹⁷⁾</u>
<u>Uncommon:</u>	<u>Ischaemic cerebral infarction, ataxia¹⁸⁾</u>
Eye disorders	
<u>Common:</u>	<u>Visual impairment¹⁹⁾</u>
Cardiac disorders	
<u>Very common:</u>	<u>Tachycardia²⁰⁾</u>
<u>Common:</u>	<u>Cardiac failure²¹⁾, cardiac arrest, atrial fibrillation</u>
<u>Uncommon:</u>	<u>Ventricular extrasystoles</u>
Vascular disorders	
<u>Very common:</u>	<u>Hypotension²²⁾</u>
<u>Common:</u>	<u>Thrombosis²³⁾, capillary leak syndrome, hypertension</u>
<u>Uncommon:</u>	<u>Flushing</u>
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
<u>Very common:</u>	<u>Cough²⁴⁾, dyspnoea²⁵⁾, hypoxia</u>
<u>Common:</u>	<u>Oropharyngeal pain²⁶⁾, pulmonary oedema²⁷⁾, nasal congestion, pleural effusion, tachypnoea, acute respiratory distress syndrome</u>
<u>Uncommon:</u>	<u>Lung infiltration</u>
Gastrointestinal disorders	
<u>Very common:</u>	<u>Diarrhoea, nausea, vomiting, constipation, abdominal pain²⁸⁾</u>
<u>Common:</u>	<u>Stomatitis, abdominal distension, dry mouth, ascites</u>
Hepatobiliary disorders	
<u>Very common:</u>	<u>Hepatic enzyme increased²⁹⁾</u>
<u>Common:</u>	<u>Hyperbilirubinaemia</u>
Skin and subcutaneous tissue disorders	
<u>Very common:</u>	<u>Rash³⁰⁾</u>
<u>Common:</u>	<u>Pruritus, erythema, hyperhidrosis, night sweats</u>
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
<u>Very common:</u>	<u>Arthralgia, musculoskeletal pain³¹⁾</u>
<u>Common:</u>	<u>Myalgia</u>

Renal and urinary disorders	
Very common:	<u>Acute kidney injury³²⁾</u>
General disorders and administration site conditions	
Very common:	<u>Pyrexia, fatigue³³⁾, oedema³⁴⁾, pain³⁵⁾</u>
Common:	<u>Influenza-like illness, asthenia, multiple organ dysfunction syndrome, chills</u>
Investigations	
Very common:	<u>Lymphocyte count decreased*, white blood cell count decreased*, haemoglobin decreased*, neutrophil count decreased*, platelet count decreased*</u>
Common:	<u>Blood bilirubin increased, weight decreased, blood fibrinogen decreased, international normalised ratio increased, fibrin D dimer increased, activated partial thromboplastin time prolonged, prothrombin time prolonged</u>
<p>1) <u>Infections and infestations presented reflect high-level group terms.</u></p> <p>2) <u>Haemorrhage includes anal haemorrhage, blood blister, blood urine present, catheter site haemorrhage, cerebral haemorrhage, conjunctival haemorrhage, contusion, cystitis haemorrhagic, duodenal ulcer haemorrhage, disseminated intravascular coagulation, epistaxis, eye contusion, gastrointestinal haemorrhage, gingival bleeding, haematochezia, haemarthrosis, haematemesis, haematoma, haematuria, haemoptysis, heavy menstrual bleeding, large intestinal haemorrhage, melaena, mouth haemorrhage, mucosal haemorrhage, oral blood blister, peritoneal haematoma, petechiae, pharyngeal haemorrhage, post-procedural haemorrhage, pulmonary haemorrhage, purpura, retinal haemorrhage, subdural haematoma, traumatic haematoma, tumour haemorrhage, upper gastrointestinal haemorrhage and vaginal haemorrhage.</u></p> <p>3) <u>Hypogammaglobulinaemia includes immunoglobulins decreased, blood immunoglobulin A decreased, blood immunoglobulin G decreased, blood immunoglobulin M decreased, immunodeficiency, immunodeficiency common variable and hypogammaglobulinaemia.</u></p> <p>4) <u>Graft-versus-host Disease (GvHD) includes GvHD, GvHD in gastrointestinal tract, GvHD in skin</u></p> <p>5) <u>Hypoalbuminaemia includes blood albumin decreased, hypoalbuminaemia</u></p> <p>6) <u>Hyperferritinaemia includes hyperferritinaemia, serum ferritin increased</u></p> <p>7) <u>Delirium includes agitation, delirium, hallucination, hallucination visual, irritability and restlessness.</u></p> <p>8) <u>Sleep disorder includes sleep disorder, insomnia and nightmare.</u></p> <p>9) <u>Headache includes headache and migraine.</u></p> <p>10) <u>Encephalopathy includes depressed level of consciousness, mental status changes, automatism, cognitive disorder, confusional state, disturbance in attention, encephalopathy, somnolence, lethargy, memory impairment, metabolic encephalopathy and thinking abnormal.</u></p> <p>11) <u>Dizziness includes dizziness, presyncope and syncope.</u></p> <p>12) <u>Peripheral neuropathy includes dysaesthesia, paraesthesia, peripheral sensory neuropathy, neuropathy peripheral, hyperaesthesia and hypoaesthesia.</u></p> <p>13) <u>Tremor includes dyskinesia and tremor.</u></p> <p>14) <u>Motor dysfunction includes muscle spasms, muscle twitching, myoclonus and myopathy.</u></p> <p>15) <u>Seizure includes seizure, generalised tonic-clonic seizures and status epilepticus.</u></p> <p>16) <u>Speech disorders includes speech disorders, dysarthria and aphasia.</u></p> <p>17) <u>Neuralgia includes neuralgia and sciatica.</u></p> <p>18) <u>Ataxia includes ataxia and dysmetria.</u></p> <p>19) <u>Visual impairment includes vision blurred and visual impairment.</u></p> <p>20) <u>Tachycardia includes sinus tachycardia, supraventricular tachycardia, tachycardia</u></p> <p>21) <u>Cardiac failure includes cardiac failure, left ventricular dysfunction, cardiac failure congestive and right ventricular dysfunction.</u></p> <p>22) <u>Hypotension includes hypotension and orthostatic hypotension.</u></p> <p>23) <u>Thrombosis includes deep vein thrombosis, embolism, pulmonary embolism, thrombosis, vena cava thrombosis and venous thrombosis.</u></p> <p>24) <u>Cough includes cough, productive cough and upper-airway cough syndrome.</u></p> <p>25) <u>Dyspnoea includes acute respiratory failure, dyspnoea, dyspnoea exertional, respiratory distress and respiratory failure.</u></p>	

- 26) Oropharyngeal pain includes oral pain and oropharyngeal pain.
- 27) Pulmonary oedema includes acute pulmonary oedema and pulmonary oedema.
- 28) Abdominal pain includes abdominal pain, abdominal pain upper and abdominal discomfort.
- 29) Hepatic enzyme increased includes alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, blood alkaline phosphatase increased, hepatic enzyme increased, transaminases increased.
- 30) Rash includes dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis contact, rash, rash maculo-papular, rash papular and rash pruritic.
- 31) Musculoskeletal pain includes back pain, bone pain, flank pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal pain, neck pain, non-cardiac chest pain.
- 32) Acute kidney injury includes acute kidney injury, anuria, azotaemia, blood creatinine abnormal, blood creatinine increased, renal failure, renal tubular dysfunction and renal tubular necrosis.
- 33) Fatigue includes fatigue and malaise.
- 34) Oedema includes fluid retention, fluid overload, oedema peripheral, generalised oedema, localised oedema, face oedema and peripheral swelling.
- 35) Pain includes pain and pain in extremity.
- * Frequency is based on laboratory values. Patients are counted only for the worst grade observed post baseline.

...
Post-marketing experience

The following adverse drug reactions have been derived from post-marketing experience with Kymriah via spontaneous case reports, literature cases, expanded access programs, and clinical studies other than the global registration studies. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to tisagenlecleucel exposure.

Frequency unknown: Anaphylactic reaction/infusion related reaction, neurotoxicity.

העלון לצרכן עודכן ביוני 2022, להלן העדכונים המהווים עדכון במידע בטיחותי:
 (טקסט עם קו תחתי מצייין טקסט שהוסף לעלון)

2. לפני השימוש בתרופה

...
מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה
קימריה מכילה נתרן, דימתילסולפוקסיד (DMSO) וזקסטון 40.
 תרופה זאת מכילה 24.3 מ"ג עד 121.5 מ"ג נתרן למנה. כמות זאת שוות ערך ל- 1% עד 6% מהצריכה המרבית היומית המומלצת בתזונה שהיא 2 גרם נתרן למבוגר. **אם לא נחפשת בעבר לדקסטון או ל-DMSO תהיי עלייך להיות** נתון להשגחה צמודה במהלך **הדקות הראשונות של** העירוי.

...
טיפול בסרטן בזמן שמכינים את קימריה

במשך התקופה בה מכינים את קימריה, הלימפומה או הלוקמיה שלך עלולים להחמיר והרופא שלך עשוי להחליט להשתמש בטיפול נוסף (**סוג של כימותרפיה-המכונה "טיפול מגשר"**) כדי לייצב את הסרטן שלך על ידי עצירת התפתחות של תאי סרטן חדשים. טיפול זה עלול להוביל לתופעות לוואי ואלו עלולות להיות חמורות או מסכנות חיים. הרופא שלך יודיע לך על תופעות הלוואי האפשריות של טיפול זה.

תרופות הניתנות מייד לפני הטיפול בקימריה
 במהלך 30 עד 60 דקות לפני קבלת קימריה ייתכן שינתנו לך תרופות נוספות. דבר זה נועד למניעת תגובות כתוצאה מהעירוי וחום. התרופות הנוספות האלו עשויות לכלול:

- פרצטמול
- תרופות מסוג אנטי היסטמין, כגון דיפנהידראמין.

כיצד ניתנת קימריה

- הרופא שלך יבדוק שפרטי המטופל האישיים המזהים אותך והמופיעים על גבי שקית העירוי של קימריה תואמים את פרטיך.
- הרופא שלך ייתן לך קימריה באמצעות עירוי, כלומר, היא תינתן בטפטוף דרך צינורית שתוחדר לווריד שלך. הליך זה יימשך בדרך כלל פחות משעה אחת. **במהלך העירוי הרופא שלך יבדוק אם אתה חווה קשיי נשימה או סחרחורת (תסמינים אפשריים לתגובה אלרגית).**
- קימריה היא טיפול חד פעמי.

4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בקימריה עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.
יש לפנות מיידי לרופא אם יש לך כל אחת מתופעות הלוואי הבאות לאחר קבלת עירוי קימריה. הן מתרחשות בדרך כלל ב- 8 השבועות הראשונים שלאחר העירוי, אבל עלולות להתפתח גם מאוחר יותר:

תופעות לוואי שכיחות מאוד (תופעות שמופיעות ביותר ממשתמש אחד מעשרה)

- חום גבוה וצמרמורות. אלו עשויים להיות תסמינים של מצב רציני המכונה תסמונת שחרור ציטוקינים שעלול להיות מסכן חיים או קטלני. תסמינים אחרים של תסמונת שחרור ציטוקינים הם קשיי נשימה, בחילה, הקאה, שלשול, חוסר תיאבון, עייפות, כאבי שרירים, כאבי מפרקים, נפיחות, לחץ דם נמוך, **דפיקות לב מואצות**. כאב ראש, אי ספיקת לב, ריאות וכליות ופגיעה בכבד. תסמינים אלה מתרחשים כמעט תמיד במהלך **10-14** הימים הראשונים שלאחר העירוי.

...

תופעות לוואי שכיחות מאוד (תופעות שמופיעות ביותר ממשתמש אחד מעשרה)

- עור חיור, חולשה, קוצר נשימה בגלל מספר נמוך של כדוריות דם אדומות או המוגלובין נמוך
- דימום מוגבר או מתמשך או חבורות בגלל מספר נמוך של טסיות הדם
- חום עם ספירה נמוכה של תאי דם לבנים ברמה מסוכנת
- סיכון מוגבר לזיהום בגלל מספר נמוך באופן חריג של תאי דם לבנים
- זיהומים תכופים ומתמשכים בגלל ירידה בנוגדנים בדם שלך
- חולשה, קצב לב לא תקין, ~~התכווצויות שרירים/עוויתות בגלל~~ רמה נמוכה לא תקינה של מלחים בדם כולל זרחן, ~~סידן~~, אשלגן, מגנזיום
- רמות גבוהות של אנזימי כבד או קריאטינין בדם המראים כי הכבד או הכליות שלך אינם פועלים כראוי
- ~~חרדה, עצבנות~~
- דופק מהיר או לא סדיר
- ~~לחץ דם גבוה~~
- קוצר נשימה, נשימה מאומצת, נשימה מהירה, נוזל בריאות
- שיעול
- כאב בטן, עצירות
- **כאב בעצם ובגב**
- פריחה בעור
- ~~קושי לישון~~
- נפיחות בקרסוליים, בגפיים ובפנים

תופעות לוואי שכיחות (תופעות שמופיעות ב- 10-1 משתמשים מתוך 100)

- חום, הרגשת חולי, כבד מוגדל, צבע צהוב בעור ובעיניים שלך, ספירה נמוכה של תאי דם כתוצאה מהפעלה חיסונית חמורה
- סחרחורת או עילפון, הסמקה, פריחה, גירוד, חום, קוצר נשימה או הקאה, כאב בטן, שלשול כתוצאה מתגובה הקשורה לעירוי
- פריחה, בחילה, הקאה, שלשול כולל צואה דמית (תסמינים אפשריים של מחלת השתל נגד המאכסן, כאשר תאים מושתלים תוקפים את התאים שלך)
- כאבי פרקים בגלל רמה גבוהה של חומצת שתן
- תוצאות לא תקינות של בדיקות דם (רמה גבוהה של: זרחן, אשלגן, סידן, מגנזיום ונתרן, אנזים הנקרא אלקליין פוספטאז המסייע לגלות מחלת כבד, פיברין די-דימור, פריטין בסרום; רמה נמוכה של: חלבון בדם הנקרא אלבומין, נתרן)
- פרכוסים, עוויתות

• התכווצויות שרירים/עוויתות בגלל רמה נמוכה לא תקינה של מלחים בדם כולל סידן

• תנועות לא רצוניות או לא נשלטות

• רעד בלתי רצוני של הגוף, קושי בכתיבה, קושי להביע מחשבות באופן מילולי, הפרעות קשב, ישנוניות

• עקצוץ או חוסר תחושה, קושי לנוע בגלל נזק עצבי

• ירידה בראייה

• צמא

• ירידה במשקל

• כאב עצבי

• חרדה, עצבנות

• מצב חמור של בלבול

• קשיי שינה

• חוסר נשימה, קושי לנשום בשכיבה, נפיחות בכפות הרגליים או ברגליים (תסמינים אפשריים של אי ספיקת לב), הפסקת פעימות הלב

• נפיחות וכאב בגלל קרישי דם

• נפיחות כתוצאה מנוזלים שדולפים מכלי הדם לתוך הרקמה שמסביב

• לחץ דם גבוה

• נפיחות ואי נוחות (נפיחות בבטן), בגלל הצטברות נוזל בבטן

• יובש בפה, כאב בפה, דימום בפה, דלקת חניכיים

• עור ועיניים צהובים כתוצאה מרמות גבוהות חריגות של בילירובין בדם

• גרד

• הזעת יתר, הזעות לילה

• ~~כאב בעצם ובגב~~

• מחלה דמוית שפעת

• אי ספיקה של איברים רבים

• תופעות לוואי שאינן שכיחות (תופעות שמופיעות ב- 10-1 משתמשים מתוך 1,000)

• חולשה או שיתוק בגפיים או בפנים, קושי בדיבור (תסמינים אפשריים לשבץ מוחי כתוצאה מהפחתת אספקת הדם)

• עור חם או מאדים במהירות

• שיעול המייצר ליחה או לפעמים דם, חום, קוצר נשימה או קושי לנשום

• קושי בשליטה בתנועה

• תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה)

• קשיי נשימה או סחרחורת (תסמינים אפשריים לתגובה אלרגית)

• חולשה או חוסר תחושה בידיים או ברגליים, החמרה או אובדן הראייה, מחשבות קבועות ולא רציונליות

• שאינן משותפות לאחרים, כאב ראש, פגיעה בזיכרון או בחשיבה, התנהגות חריגה

בברכה,

שירן חן גולדשטיין

רוקחת ממונה

נוברטיס ישראל בע"מ