

מרץ 2021

רופא/ה נכבד/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

שלום רב,

הנדון :

**עדכוני בטיחות בעלוני התכשיר**  
**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 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 ( $1.2 \times 10^6$  to  $6 \times 10^8$  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 במרץ 2021, 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**)

#### **4.4 Special warnings and precautions for use**

...

##### Reasons to delay treatment

Due to the risks associated with Kymriah treatment, infusion should be delayed if a patient has any of the following conditions:

- Unresolved serious adverse reactions (especially pulmonary reactions, cardiac reactions or hypotension) from preceding chemotherapies.
- Active uncontrolled infection.
- Active graft-versus-host disease (GVHD).
- Significant clinical worsening of leukaemia burden or **rapid progression of** lymphoma following lymphodepleting chemotherapy.

...

## 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. The median time to resolution of cytokine release syndrome was 7-8 days.

Symptoms of cytokine release syndrome may include high fever, rigors, myalgia, arthralgia, nausea, vomiting, diarrhoea, diaphoresis, rash, anorexia, fatigue, headache, hypotension, ~~encephalopathy~~, dyspnoea, tachypnoea, and hypoxia. ~~Additional organ system adverse reactions~~ Organ dysfunction, including ~~transient~~ cardiac insufficiency and arrhythmia, renal insufficiency and liver injury with accompanying, elevated aspartate aminotransferase (AST), elevated alanine aminotransferase (ALT) ~~and/or~~ elevated total bilirubin ~~have been~~ may also be observed. In some cases, disseminated intravascular coagulation (DIC), with low fibrinogen levels, capillary leak syndrome (CLS), ~~and haemophagocytic lymphohistiocytosis~~ macrophage activation syndrome (HLH/MAS) ~~and haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) have been reported~~ 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 risk factors for developing severe cytokine release syndrome in adult DLBCL patients ~~are not known~~.

...

## 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 was 7-8 days in B-cell ALL and 6 days in DLBCL. The median time to resolution was 7 days for B-cell ALL and 12-13 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.

...

## **4.8 Undesirable effects**

### Summary of the safety profile

Safety assessment was based on a total of 194 patients (with paediatric and young adult B-cell ALL and DLBCL) who received Kymriah in two multi-centre pivotal clinical studies.

#### B-cell ALL

The adverse reactions described in this section were characterised in 79 patients infused with Kymriah in the multi-centre, pivotal clinical study CCTL019B2202.

The most common non-haematological adverse reactions were cytokine release syndrome (77%), infections (6573%), hypogammaglobulinaemia (4753%), pyrexia (4042%) and decreased appetite

(3938%).

The most common haematological adverse reactions were decreased white blood cells (100%), decreased haemoglobin (100%), decreased neutrophils (100%), decreased lymphocytes (100%) and decreased platelets (97%).

Grade 3 and 4 adverse reactions were reported in 889% of patients. The most common Grade 3 and 4 non-haematological adverse reaction was cytokine release syndrome (4748%).

The most common Grade 3 and 4 haematological laboratory abnormalities were white blood cells decreased (997%), lymphocytes decreased (96%), neutrophils decreased (95%), ~~lymphocytes decreased (95%)~~, platelets decreased (77%) and haemoglobin decreased (5348%).

Grade 3 and 4 adverse reactions were more often observed within the initial 8 weeks post-infusion (882% of patients) compared to after 8 weeks post-infusion (4651% of patients).

#### DLBCL

The adverse reactions described in this section were ~~identified~~ characterised in 44-115 patients infused with Kymriah in one global multicentre international study, i.e. the ongoing pivotal clinical study CCTL019C2201.

The most common non-haematological adverse reactions were cytokine release syndrome (5857%), infections (5458%), pyrexia (35%), diarrhoea (3231%), nausea (29%), fatigue (27%) and hypotension (2625%) ~~and fatigue (26%)~~.

The most common haematological adverse reactions were decreased lymphocytes (100%), decreased white blood cells (99%), decreased haemoglobin (99%), decreased neutrophils (97%), and decreased platelets (95%).

Grade 3 and 4 adverse reactions were reported in 898% of patients. The most common Grade 3 and 4 non-haematological adverse reactions were infections (3234%) and cytokine release syndrome (2223%).

The most common (>25%) Grade 3 and 4 haematological laboratory abnormalities were lymphocyte count decreased (95%), neutrophil count decreased (8182%), white blood cell count decreased (7778%), haemoglobin decreased (59%) and platelet count decreased (5556%).

Grade 3 and 4 adverse reactions were more often observed within the initial 8 weeks post-infusion (8582%) compared to after 8 weeks post-infusion (4948%).

#### Tabulated list of adverse drug reactions

The adverse reactions described in this section were identified in 75-79 and 44-115 patients in the ongoing multicentre pivotal clinical studies (CCTL019B2202 and CCTL019C2201). Adverse drug reactions from these clinical studies (Table 2) are listed by MedDRA system organ class. Within each system organ class, the adverse drug reactions are ranked by frequency, with the most frequent reactions first, using the following convention: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse drug reactions are presented in order of decreasing seriousness.

**Table 2 Adverse drug reactions observed in clinical studies**

Adverse drug reaction (MedDRA system organ class)	Studies B2202 (N=7579) + C2201 (N=44115)		
	Very common (≥1/10)	Common (≥1/100 to <1/10)	Uncommon (≥1/1000 to <1/100)
Infections and infestations <sup>a</sup> <u>infestations</u> <sup>1)</sup>	Infections - pathogen unspecified Viral infections Bacterial infections Fungal infections		
Blood and lymphatic system disorders	<u>Anaemia</u> <u>Haemorrhage</u> <sup>2)</sup> Febrile neutropenia <u>Neutropenia</u> <u>Leukopenia</u> <u>Lymphopenia</u> <u>Anaemia</u> Thrombocytopenia	<u>Disseminated intravascular coagulation</u> <u>Coagulopathy</u> <u>Haemophagocytic lymphohistiocytosis</u> <u>Histiocytosis haematophagie</u> <u>Leukopenia</u> <u>Pancytopenia</u> <u>Coagulopathy</u> <u>Lymphopenia</u>	<u>B-cell aplasia</u>
Immune system disorders	Cytokine release syndrome Hypogammaglobulinaemia <sup>3b)</sup>	<u>Infusion-related reaction</u> Graft-versus-host disease	
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite Hypokalaemia Hypophosphataemia <u>Hypomagnesaemia</u> Hypocalcaemia <u>Hypomagnesaemia</u> <u>Hypoalbuminaemia</u> <u>Hyperuricaemia</u> <u>Hyperglycaemia</u>	<u>Hypoalbuminaemia</u> <u>Hyperglycaemia</u> <u>Hyperuricaemia</u> <u>Hyponatraemia</u> <u>Hyperuricaemia</u> Fluid overload <u>Hyperglycaemia</u> <u>Hypercalcaemia</u> <u>Tumour lysis syndrome</u> <u>Hyperkalaemia</u> <u>Hyperphosphataemia</u> <u>Hypernatraemia</u> Hypermagnesaemia Hyponatraemia Hyperphosphataemia <u>Tumour lysis syndrome</u>	
Psychiatric disorders	<u>Anxiety</u> Delirium <sup>4e)</sup> <u>Anxiety</u> Sleep disorder <sup>5d)</sup>		
Nervous system disorders	Headache <sup>6e)</sup> Encephalopathy <sup>7f)</sup> <u>Dizziness</u>	<u>Dizziness</u> <sup>8)</sup> <u>Peripheral neuropathy</u> <sup>9)</sup> Tremor <sup>10)</sup> <u>Motor dysfunction</u> <sup>11)</sup> <u>Peripheral neuropathy</u> <sup>8)</sup> <u>Seizure</u> <sup>12)</sup> Speech disorders <sup>h13)</sup> <u>Seizure</u> <sup>h)</sup> <u>Cerebral haemorrhage</u> <sup>3:*</sup> Neuralgia <sup>14)</sup> <u>Ataxia</u> <sup>15)</sup> <u>Ischaemic cerebral infarction</u>	<u>Ischaemic cerebral infarction</u>
Eye disorders		<u>Visual impairment</u> <sup>16)</sup>	
Cardiac disorders	<u>Tachycardia</u> <sup>h)</sup> <u>Arrhythmia</u> <sup>17)</sup>	Cardiac failure <sup>k18)</sup> <u>Arrhythmia</u> <sup>h)</sup> Cardiac arrest	
Vascular disorders	Hypotension <sup>19)</sup> Hypertension	<u>Thrombosis</u> <sup>20)</sup> Capillary leak syndrome <u>Flushing</u>	<u>Flushing</u>

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough <sup>m21)</sup> Dyspnoea <sup>22)</sup> Hypoxia Dyspnoea <sup>m3)</sup> Pulmonary oedema Pleural effusion Tachypnoea	<u>Oropharyngeal pain<sup>23)</sup></u> <u>Pulmonary oedema<sup>24)</sup></u> <u>Nasal congestion</u> <u>Pleural effusion</u> <u>Tachypnoea</u> <u>Acute respiratory distress syndrome</u> <u>Epistaxis</u> <u>Lung infiltration</u>	<u>Lung infiltration</u>
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea Nausea Vomiting Constipation Abdominal pain <sup>e25)</sup>	<u>Stomatitis</u> <u>Abdominal distension</u> Dry mouth <u>Mouth haemorrhage</u> <u>Stomatitis</u> <u>Abdominal distension</u> Ascites <u>Abdominal compartment syndrome</u>	
Hepatobiliary disorders		Hyperbilirubinaemia	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash <sup>p26)</sup>	Pruritus Erythema <u>Hyperhidrosis</u> Night sweats <u>Petechiae</u> <u>Hyperhidrosis</u>	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	<del>Back pain</del> <del>Myalgia</del> <del>Arthralgia</del>	<u>Back pain</u> <u>Myalgia</u> <u>Musculoskeletal pain</u>	
Renal and urinary disorders	Acute kidney injury <sup>q27)</sup>		
General disorders and administration site conditions	Pyrexia Fatigue <sup>28)</sup> Oedema <sup>e29)</sup> Pain <sup>s30)</sup> Chills	<u>Influenza-like illness</u> Asthenia <u>Influenza-like illness</u> Multiple organ dysfunction syndrome	
Investigations	<del>Haemoglobin decreased*</del> <del>Lymphocyte count decreased*</del> <del>White blood cell count decreased*</del> <del>Haemoglobin decreased*</del> <del>Neutrophil count decreased*</del> <del>Platelet count decreased*</del> <del>Aspartate aminotransferase increased</del> <del>Alanine aminotransferase increased</del> <del>Blood bilirubin increased</del> <del>International normalised ratio increased</del> <del>Weight decreased</del>	<u>Alanine aminotransferase increased</u> <u>Blood bilirubin increased</u> <u>Weight decreased</u> <u>Serum ferritin increased</u> <u>Blood fibrinogen decreased</u> <u>International normalised ratio increased</u> <u>Fibrin D dimer increased</u> Activated partial thromboplastin time prolonged <del>Blood fibrinogen decreased</del> <del>Serum ferritin increased</del> Blood alkaline phosphatase increased <u>Fibrin D dimer increased</u> Prothrombin time prolonged	
<sup>a1)</sup>	Infections and infestations presented reflect high-level group terms.		
<sup>b2)</sup>	<u>Haemorrhage includes anal haemorrhage, 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, 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.</u>		
<sup>3)</sup>	Hypogammaglobulinaemia includes immunoglobulins decreased, blood immunoglobulin A decreased,		

	blood immunoglobulin G decreased, blood immunoglobulin M decreased, <u>immunodeficiency</u> , immunodeficiency common variable and hypogammaglobulinaemia.
e4)	Delirium includes agitation, delirium, hallucination, hallucination visual, irritability and restlessness.
e5)	Sleep disorder includes sleep disorder, insomnia and nightmare.
e6)	Headache includes headache and migraine.
e7)	Encephalopathy includes depressed level of consciousness, mental status changes, automatism, cognitive disorder, confusional state, disturbance in attention, encephalopathy, <del>posterior reversible encephalopathy syndrome</del> , somnolence, lethargy, memory impairment, metabolic encephalopathy and thinking abnormal.
8)	<u>Dizziness includes dizziness, presyncope and syncope.</u>
e9)	Peripheral neuropathy includes paraesthesia, peripheral sensory neuropathy, neuropathy peripheral, hyperaesthesia and hypoaesthesia.
10)	<u>Tremor includes dyskinesia and tremor.</u>
11)	<u>Motor dysfunction includes muscle spasms, muscle twitching, myoclonus and myopathy.</u>
12)	Seizure includes seizure, <u>generalised tonic-clonic seizures and status epilepticus.</u>
h13)	Speech disorders includes speech disorders, dysarthria and aphasia.
14)	<u>Neuralgia includes neuralgia and sciatica.</u>
15)	<u>Ataxia includes ataxia and dysmetria.</u>
16)	<u>Visual impairment includes vision blurred and visual impairment.</u>
17)	Arrhythmia includes atrial fibrillation, supraventricular tachycardia, <u>tachycardia and ventricular extrasystoles.</u>
h)	<del>Seizure includes seizure, generalised tonic-clonic seizures and status epilepticus.</del>
h)	<del>Tachycardia includes sinus tachycardia and tachycardia.</del>
*18)	Cardiac failure includes cardiac failure, left ventricular dysfunction, cardiac failure congestive and right ventricular dysfunction.
19)	<u>Hypotension includes hypotension and orthostatic hypotension.</u>
20)	<u>Thrombosis includes deep vein thrombosis, embolism, pulmonary embolism, thrombosis, vena cava thrombosis and venous thrombosis.</u>
h)	<del>Arrhythmia includes atrial fibrillation and supraventricular tachycardia.</del>
m21)	Cough includes cough, productive cough and upper-airway cough syndrome.
*22)	Dyspnoea includes dyspnoea, dyspnoea exertional, respiratory distress and respiratory failure.
23)	<u>Oropharyngeal pain includes oral pain and oropharyngeal pain.</u>
24)	<u>Pulmonary oedema includes acute pulmonary oedema and pulmonary oedema.</u>
e25)	Abdominal pain includes abdominal pain, abdominal pain upper and abdominal discomfort.
p26)	Rash includes <u>dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis contact,</u> rash, rash maculo-papular, rash papular and rash pruritic.
e27)	Acute kidney injury includes acute kidney injury, anuria, azotaemia, <u>blood creatinine abnormal,</u> blood creatinine increased, renal failure, renal tubular dysfunction and renal tubular necrosis.
28)	<u>Fatigue includes fatigue and malaise.</u>
e29)	Oedema includes oedema peripheral, generalised oedema, localised oedema, <del>and</del> face oedema <u>and peripheral swelling.</u>
e30)	Pain includes pain and pain in extremity.
*	Frequency is based on laboratory values. Patients are counted only for the worst grade observed post baseline.
**	<del>With reported sequelae of secondary cerebral oedema.</del>

## Description of selected adverse drug reactions

### *Cytokine release syndrome*

In the ongoing clinical ~~studies-study~~ in paediatric and young adult B-cell ALL (N=7579), cytokine release syndrome was reported in 77% of patients (4748% with Grade 3 or 4). Two deaths occurred within 30 days of ~~Kymriah-tisagenlecleucel infusion,~~ including one patient, who died with cytokine release syndrome and from progressive leukaemia in the setting of possible cytokine release syndrome and the second one patient who experienced fatal intracranial haemorrhage that developed during the course of resolved had resolving cytokine release syndrome, with abdominal compartment syndrome, coagulopathy and renal failure ~~when death occurred due to an intracranial haemorrhage.~~

In the ongoing clinical study in DLBCL (N=444115), cytokine release syndrome was reported in 5857% of patients; (2223% with Grade 3 or 4).

Cytokine release syndrome was graded with the Penn scale as follows: Grade 1: mild reactions, e.g.

reactions requiring supportive care; Grade 2: moderate reactions, e.g. reactions requiring intravenous therapies; Grade 3: severe reactions, e.g. reactions requiring low-dose vasopressors or supplemental oxygen; Grade 4: life-threatening reactions, e.g. those requiring high-dose vasopressors or intubation; Grade 5: death.

For clinical management of cytokine release syndrome, see section 4.4 and Table 1.

#### Infections and febrile neutropenia and infections

Severe febrile neutropenia (Grade 3 or 4) was observed in 36% of paediatric and young adult B-cell ALL patients and 15% of DLBCL patients. See section 4.4 for the management of febrile neutropenia before and after Kymriah infusion.

In B-cell ALL patients severe infections (Grade 3 and higher), which can be life-threatening or fatal, occurred in 44.8% of patients after Kymriah infusion. The overall incidence (all grades) was 65.73% (unspecified 49.57%, viral 32.38%, bacterial 24.27% and fungal 15%) (see section 4.4). 43% of the patients experienced an infection of any type within 8 weeks after Kymriah infusion.

In DLBCL patients severe infections (Grade 3 and higher), which can be life-threatening or fatal, occurred in 32.34% of patients. The overall incidence (all grades) was 54.58% (unspecified 44.48%, bacterial 40.15%, fungal 40.11% and viral 8.11%) (see section 4.4). 34.37% of the patients experienced an infection of any type within 8 weeks.

Severe febrile neutropenia (Grade 3 or 4) was observed in 34% of paediatric and young adult B-cell ALL patients and 17% of DLBCL patients. See section 4.4 for the management of febrile neutropenia before and after Kymriah infusion.

#### Prolonged cytopenias

Cytopenias are very common based on prior chemotherapies and with Kymriah therapy.

~~In~~ All paediatric and young adult B-cell ALL patients had a Grade 3 or 4 cytopenia at some time after Kymriah infusion. Grade 3 and 4 cytopenias not resolved by day 28 after Kymriah infusion were reported based on laboratory findings and included decreased count of white blood cells/leukopenia (55.57%), neutrophilsenia (53.54%), lymphocytopenia (44.3%), and thrombocytopenia (42.1%) and decreased haemoglobin/anaemia (13.2%).

~~All~~ In adult DLBCL, patients had Grade 3 and 4 cytopenias at some time after Kymriah infusion. Grade 3 and 4 cytopenias not resolved by day 28 were reported based on laboratory findings and included decreased count of thrombocytopenia (41.39%), lymphocytopenia (28.29%), neutrophilsenia (24.25%), and white blood cells/leukopenia (21%) and decreased haemoglobin/anaemia (14%).

#### Neurological adverse reactions

The majority of neurotoxicological events occurred within 8 weeks following infusion and were transient.

In paediatric and young adult B-cell ALL patients, manifestations of encephalopathy and/or delirium occurred in 40.39% of patients (13.10% were Grade 3 or 4) within 8 weeks after Kymriah infusion. In DLBCL patients, manifestations of encephalopathy and/or delirium occurred in 21.20% of patients (12.11% were Grade 3 or 4) within 8 weeks after Kymriah infusion.

#### Hypogammaglobulinaemia

Hypogammaglobulinaemia was reported in 47.53% of patients treated with Kymriah for r/r ALL and 41.7% of patients with r/r DLBCL.

Pregnant women who have received Kymriah may have hypogammaglobulinaemia. Immunoglobulin levels should be assessed in newborns of mothers treated with Kymriah.

## Immunogenicity

In clinical studies, humoral immunogenicity of tisagenlecleucel was measured by determination of anti-murine CAR19 antibodies (anti-mCAR19) in serum pre- and post-administration. The majority of patients tested positive for pre-dose anti-mCAR19 antibodies in paediatric and young adult ALL (B2202 and B2205J, 84.691.1%) and adult DLBCL (C2201, 91.493.9%) patients.

Treatment-induced anti-mCAR19 antibodies were shown found in 34.640.5% of paediatric and young adult ALL and 58.7% of adult DLBCL patients. Pre-existing and treatment-induced antibodies were not associated with an impact on clinical response nor did they have an impact on the expansion and persistence of tisagenlecleucel. There is no evidence that the presence of pre-existing and treatment-induced anti-mCAR19 antibodies impacts the safety or effectiveness of Kymriah.

T-cell immunogenicity responses were not observed in paediatric and young adult B-cell ALL and adult r/r DLBCL patients.

**העלון לצרכן עודכן במרץ 2021, 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**)

### 1. 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, כאב ראש, אי ספיקת לב, ריאות וכליות ופגיעה בכבד/סחרונית/תחושת סחרור**. תסמינים אלה מתרחשים כמעט תמיד במהלך 10 הימים הראשונים שלאחר העירוי.
- בעיות כגון שינוי **חשיבה** או ירידה בהכרה, **אובדן קשר עם המציאות**, **אובדן קשר עם המציאות**, בלבול, סערת נפש, פרכוסים, קשיים בדיבור ובהבנת דיבור, **קושי בהליכה**, **איבוד שיווי משקל**.
- תחושת חום, חום, צמרמורות או רעידות, כאב גרון או כיבים בפה עשויים להיות סימנים של זיהום. **זיהומים מסוימים עשויים להיות מסכני חיים או קטלניים**.

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

- פירוק מהיר של תאי גידול הגורם לשחרור תכולתם לזרם הדם. הדבר עלול להפריע לפעולה של איברים שונים בגוף, במיוחד הכליות, הלב ומערכת העצבים (תסמונת פירוק הגידול).

#### **תופעות לוואי אחרות**

תופעות לוואי אחרות מופיעות להלן. אם תופעות לוואי אלה נעשות חמורות או רציניות, הודע על כך לרופא באופן מיידי.

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

- עור חיוור, 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
- ירידה ברמות של סוג אחד או יותר של תאי דם
- 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
- איבוד תיאבון, איבוד משקל



- תוצאות לא תקינות של בדיקת דם (רמה גבוהה של: חומצת שתן, גלוקוז, חולשה, קצב לב לא תקין, התכווצויות שרירים/עוויתות בגלל רמה נמוכה לא תקינה של מלחים בדם כולל- זרחן, סידן, אשלגן, מגנזיום)
- שינויים בתוצאות בדיקות דם המעידות על תפקודי הכבד והכליות (רמות גבוהות של- אנזימי כבד אן, בילירובין, קריאטינין בדם המראים כי הכבד או הכליות שלך אינם פועלים כרגיל)
- צמא
- חרדה, עצבנות
- בלבול
- כאב ראש
- סחרחורת
- דופק מהיר או לא סדיר
- לחץ דם נמוך או גבוה
- קוצר נשימה, נשימה מאומצת, נשימה מהירה, נוזל בריאות
- שפתיים, כפות ידיים וכפות רגליים כחולים
- שיעול
- בחילה, הקאה
- כאב בטן, עצירות, שלשול
- פריחה בעור
- כאבי שרירים ומפרקים, התכווצויות שרירים, כאב גב
- תפוקת שתן נמוכה, שתן כהה
- עייפות
- 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
- סימנים ותסמינים של קרישי דם
- נקודות אדומות או סגולות מתחת לעור
- דלקת חמורה מאוד בכל הגוף (עקב תסמונת של שפעול מערכת החיסון)
- פריחה, בחילה, הקאה, שלשול כולל צואה דמית (תסמינים אפשריים של מחלת השתל נגד המאכסן, כאשר תאים מושתלים תוקפים את התאים שלך)
- שבץ הגורם לדוגמה, לחולשה, איבוד שיווי משקל, קושי בדיבור, הפרעות ראייה, קושי בבליעה
- 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-זימר, פריטין בסרום; רמה נמוכה של: חלבון בדם הנקרא אלבומין, נתרן)
- פרכוסים, עוויתות
- רעדתנועות לא רצונית או לא נשלטות
- עקצוץ או חוסר תחושה, גם באצבעות הידיים והרגליים, קושי לנוע בגלל נזק עצבי
- ירידה בראייה
- צמא
- ירידה במשקל
- כאב עצבי
- חוסר נשימה, קושי לנשום בשכיבה, נפיחות בכפות הרגליים או ברגליים (תסמינים אפשריים של אי ספיקת לב), הפסקת פעימות הלב
- פעימות לב לא סדירות
- נפיחות וכאב בגלל קרישי דם
- נפיחות כתוצאה מנוזלים שדולפים מכלי הדם לתוך הרקמה שמסביב
- גלי חום
- דימומים מוהאף
- 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 צהבת
- גרד
- הזעת יתר, הזעות לילה
- כאב בעצם ובגב
- מחלה דמוית שפעת
- אי ספיקה של איברים רבים
- דליפת נוזלים מכלי דם לרקמה שמסביב. דבר זה עלול להוביל לעלייה במשקל ולקשיי נשימה

**תופעות לוואי שאינן שכיחות (תופעות שמופיעות ב- 1-10 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

בברכה,

אסתר תירוש  
רוקחת ממונה  
נוברטיס ישראל בע"מ