

אוקטובר 2022

**עדכון עלון לרופא ולצרכן לתכשיר:****Yescarta®****Cells dispersion for intravenous infusion****(axicabtagene ciloleucel)**

רופאים ורוקחים נכבדים,

חברת גילימד סינסז ישראל בע"מ מבקשת להודיעכם על עדכון עלונים לתכשיר בנדון.

**ההתוויה הרשומה לתכשיר בישראל:**

Yescarta is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL), after two or more lines of systemic therapy.

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

השינויים מסומנים בעלון המצורף כאשר הטקסט המודגש באדום הוסף לעלון ואילו הטקסט המחוקק בקו-חוצה נגרע ממנו. הסימונים בצהוב הינם החמרות במידע הבטיחותי. העדכונים המשמעותיים ביותר מופיעים במכתב זה, קיימים עדכונים מינוריים נוספים.

העלונים לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות

<https://israeldrugs.health.gov.il/#/byDrug/drugs/index.html>

כמו כן, ניתן לקבל מודפסים על ידי פנייה לבעל הרישום:

גילימד סינסז ישראל בע"מ, רחוב החרש 4, ת.ד. 6090, פארק העסקים הוד השרון 4524075, ישראל  
התכשיר זמין בכל קופות החולים.

בברכה,

מאיה מלל

רוקחת ממונה, גילימד סינסז ישראל בע"מ

## העדכונים המהותיים בעלון לרופא:

### 4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 or to gentamicin (a possible trace residue).-

Contraindications of the lymphodepleting chemotherapy must be considered.

### 4.8 Undesirable effects

.....

The most common (≥5%) Grade 3 or higher non-haematological adverse reactions included encephalopathy (31%), unspecified pathogen infections (19%), CRS (11%), bacterial infection (9%), ~~viral infection (6%),~~ delirium (6%), hypertension (6%), hypotension (6%), transaminases increased (6%) and ~~viral infection (6%).~~ The most common Grade 3 or higher haematological adverse reactions included lymphopenia (99%), leukopenia (96%), neutropenia (94%), anaemia (65%), and thrombocytopenia (56%).hypertension (6%).

.....

**Table 3: Adverse drug reactions identified with Yescarta\***

| System Organ Class (SOC)             | Frequency   | Adverse reactions                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infections and infestations          |             |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                      | Very common | Unspecified pathogen infections<br>Viral infections <del>s</del><br>Bacterial infections <del>s</del>                                                                                                                                                     |
|                                      | Common      | Fungal infections <del>s</del>                                                                                                                                                                                                                            |
| Blood and lymphatic system disorders |             |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                      | Very common | Febrile neutropenia <sup>#</sup><br>Neutropenia <sup>#</sup><br>Lymphopenia <sup>#</sup><br>Leukopenia <sup>#</sup><br>Anaemia <sup>#</sup><br>Thrombocytopenia <sup>#</sup>                                                                              |
|                                      | Common      | Coagulopathy <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                 |
| Immune system disorders              |             |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                      | Very common | Cytokine Release Syndrome<br><del>Immunoglobulins</del><br><del>decreased<sup>b</sup></del> <del>Hypogammaglobulinaemia<sup>a</sup></del>                                                                                                                 |
|                                      | Common      | Hypersensitivity                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                      | Uncommon    | Haemophagocytic<br>Lymphohistiocytosis <del>**</del>                                                                                                                                                                                                      |
| Metabolism and nutrition disorders   |             |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                      | Very common | Hyponatraemia <sup>#</sup><br>Hypophosphat <del>a</del> emia <sup>#</sup><br>Hyperuricemia <sup>***</sup><br><b>Hyperglycaemia<sup>#</sup></b><br>Decreased <del>appetite<sup>e</sup></del> <del>appetite<sup>c</sup></del><br><del>Weight decrease</del> |
|                                      | Common      | Hypokal <del>a</del> emia <sup>#</sup><br>Hypocalcaemia <sup>#</sup><br>Hypoalbuminaemia <sup>#</sup>                                                                                                                                                     |

| System Organ Class (SOC)                        | Frequency           | Adverse reactions                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                 |                     | <del>Dehydration</del> <sup>a</sup> <del>Dehydration</del> <sup>d</sup><br><b>Weight decreased</b>                                                                                                                                                                                         |
| Psychiatric disorders                           |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                 | Very common         | <del>Delirium</del> <sup>x</sup> <del>Delirium</del> <sup>e</sup><br>Insomnia                                                                                                                                                                                                              |
|                                                 | Common              | <b>Anxiety</b><br>Affective <del>disorder</del> <sup>r</sup> <del>disorder</del> <sup>f</sup>                                                                                                                                                                                              |
| Nervous system disorders                        |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                 | Very common         | <del>Encephalopathy</del> <sup>*</sup> <del>Encephalopathy</del> <sup>g</sup><br><del>Tremor</del> <sup>w</sup> <del>Tremor</del> <sup>h</sup><br><del>Headache</del> <sup>t</sup> <del>Headache</del> <sup>i</sup><br><del>Dizziness</del> <sup>*</sup> <del>Dizziness</del> <sup>j</sup> |
|                                                 | Common              | <del>Ataxia</del> <sup>k</sup><br>Seizures, <b>including status epilepticus</b><br>Hemiparesis<br><del>Ataxia</del> <sup>*</sup><br><b>Facial paralysis</b><br>Neuropathy <del>peripheral</del> <sup>w</sup> <del>peripheral</del> <sup>m</sup><br><b>Myoclonus</b>                        |
|                                                 | Uncommon            | Quadriplegia<br>Spinal cord oedema<br>Myelitis<br>Dyscalculia<br><del>Myoclonus</del>                                                                                                                                                                                                      |
| Cardiac disorders                               |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                 | Very common         | <del>Tachycardia</del> <sup>b</sup> <del>Tachycardia</del> <sup>n</sup><br><del>Arrhythmia</del> <sup>e</sup> <del>Arrhythmia</del> <sup>o</sup>                                                                                                                                           |
|                                                 | Common              | Cardiac arrest<br>Cardiac <del>failure</del> <sup>d</sup> <del>failure</del> <sup>p</sup>                                                                                                                                                                                                  |
| Vascular disorders                              |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                 | Very common         | <del>Hypotension</del> <sup>hh</sup> <del>Hypotension</del> <sup>q</sup><br>Hypertension                                                                                                                                                                                                   |
|                                                 | Common              | <del>Thrombosis</del> <sup>r</sup> <del>Thrombosis</del> <sup>r</sup>                                                                                                                                                                                                                      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                 | Very common         | <del>Dyspnoea</del> <sup>cc</sup><br><del>Cough</del> <sup>bb</sup> <del>Cough</del> <sup>s</sup>                                                                                                                                                                                          |
|                                                 | Common              | <del>Hypoxia</del> <sup>dd</sup><br><b>Respiratory failure</b> <sup>t</sup><br><del>Hypoxia</del> <sup>u</sup><br>Pleural effusion<br><del>Pulmonary oedema</del><br><del>Dyspnoea</del> <sup>v</sup><br>Nasal <del>inflammation</del> <sup>ee</sup> <del>inflammation</del> <sup>w</sup>  |
|                                                 | <del>Uncommon</del> | <del>Respiratory failure</del> <sup>ff</sup>                                                                                                                                                                                                                                               |
| Gastrointestinal disorders                      |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                 | Very common         | Vomiting<br><del>Diarrhoea</del> <sup>f</sup> <del>Diarrhoea</del> <sup>x</sup><br>Constipation<br>Abdominal <del>pain</del> <sup>s</sup> <del>pain</del> <sup>y</sup><br>Nausea                                                                                                           |
|                                                 | Common              | Dysphagia <sup>*****</sup><br>Dry <del>mouth</del> <sup>h</sup> <del>mouth</del> <sup>z</sup>                                                                                                                                                                                              |

| System Organ Class (SOC)                             | Frequency              | Adverse reactions                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Hepatobiliary disorders</u>                       |                        |                                                                                                                                                       |
|                                                      | <u>Very common</u>     | <u>Transaminases increased<sup>aa</sup></u>                                                                                                           |
|                                                      | <u>Common</u>          | <u>Hyperbilirubinaemia<sup>bb</sup></u>                                                                                                               |
| Skin and subcutaneous tissue disorders               |                        |                                                                                                                                                       |
|                                                      | Very common            | <del>Rash<sup>gg</sup></del> <u>Rash<sup>cc</sup></u>                                                                                                 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders      |                        |                                                                                                                                                       |
|                                                      | Very common            | Motor <del>dysfunction<sup>c</sup></del> <u>dysfunction<sup>dd</sup></u><br>Musculoskeletal <del>pain<sup>a</sup></del> <u>pain<sup>ee</sup></u>      |
|                                                      | Uncommon               | Rhabdomyolysis                                                                                                                                        |
| Renal and urinary disorders                          |                        |                                                                                                                                                       |
|                                                      | Common                 | Renal <del>impairment<sup>aa</sup></del> <u>impairment<sup>ff</sup></u>                                                                               |
| General disorders and administration site conditions |                        |                                                                                                                                                       |
|                                                      | Very common            | <del>Fever<sup>i</sup></del> <u>Fever<sup>gg</sup></u><br><del>Oedema<sup>k</sup></del> <u>Oedema<sup>hh</sup></u><br>Fatigue <sup>il</sup><br>Chills |
|                                                      | Common                 | Pain                                                                                                                                                  |
|                                                      | Uncommon               | Multiple organ dysfunction syndrome                                                                                                                   |
| Eye Disorders                                        |                        |                                                                                                                                                       |
|                                                      | Common                 | Visual impairment <sup>ie</sup>                                                                                                                       |
| <u>Investigations</u>                                |                        |                                                                                                                                                       |
|                                                      | <del>Very common</del> | <del>Transaminases increased<sup>##</sup></del>                                                                                                       |
|                                                      | <u>Common</u>          | <u>Hyperbilirubinemia<sup>##</sup></u>                                                                                                                |

<sup>aa</sup> Adverse drug reactions were identified from a pooled analysis of 397 adult patients treated with Yescarta in ZUMA-1, ZUMA-5, and ZUMA-7 and from post-marketing experience.

<sup>bb</sup> Haemophagocytic lymphohistiocytosis has been reported in the setting of CRS.

<sup>cc</sup> Hyperuricemia was identified from a pooled analysis of 227 adult patients treated with Yescarta in ZUMA-1 and ZUMA-5.

<sup>dd</sup> Dysphagia has been reported in the setting of neurologic toxicity and encephalopathy.

<sup>e</sup> Frequency based on Grade 3 or higher laboratory parameter.

a. Coagulopathy includes Coagulopathy, Blood fibrinogen decreased, Blood fibrinogen increased, Disseminated intravascular coagulation, Hypofibrinogenaemia, International ~~normalised~~ normalized ratio increased, Prothrombin level decreased, Prothrombin time prolonged

b. Immunoglobulins decreased includes Blood immunoglobulin G decreased, Hypogammaglobulinaemia

c. Decreased appetite includes Decreased appetite, Hypophagia

d. Dehydration includes Dehydration, Hypovolaemia

e. Delirium includes Delirium, Agitation, Delusion, Disorientation, Hallucination, Restlessness

f. Affective disorder includes Impulsive behavior, Mood altered, Depression, Panic attack

g. Encephalopathy includes Encephalopathy, Agraphia, Altered state of consciousness, Amnesia, Aphasia, Aphonia, Apraxia, Cognitive disorder, Confusional state, Depressed level of consciousness, Disturbance in attention, Dysarthria, Dysgraphia, Dyskinesia, Dyspraxia, Hypersomnia, Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, Lethargy, Leukoencephalopathy, Loss of consciousness, Memory impairment, Mental impairment, Mental status changes, Metabolic encephalopathy, Neurotoxicity, Slow speech, Somnolence, Speech disorder, Stupor, Toxic encephalopathy

h. Tremor includes Tremor, Head titubation

i. Headache includes Headache, Head discomfort, Tension headache

j. Dizziness includes Dizziness, Dizziness postural, Presyncope, Syncope, Vertigo

k. Ataxia includes Ataxia, Balance disorder, Gait disturbance

l. Facial paralysis includes Facial paralysis, Facial paresis

m. Neuropathy peripheral includes Neuropathy peripheral, Allodynia, Cervical radiculopathy, Hyperaesthesia, Hypoaesthesia, Lumbar radiculopathy, Paraesthesia, Peripheral sensory neuropathy, Peroneal nerve palsy

n. Tachycardia includes Tachycardia, Postural orthostatic tachycardia syndrome, Sinus tachycardia

o. Arrhythmia includes Arrhythmia, Atrial fibrillation, Atrial flutter, Atrioventricular block, Bradycardia, Bundle branch block right, Electrocardiogram QT prolonged, Extrasystoles, Heart rate increased, Heart rate irregular, Sinus bradycardia, Supraventricular extrasystoles, Supraventricular tachycardia, Ventricular arrhythmia, Ventricular extrasystoles, Ventricular tachycardia

p. Cardiac failure includes Cardiac failure, Acute left ventricular failure, Ejection fraction decreased, Stress cardiomyopathy

g. Hypotension includes Hypotension, Capillary leak syndrome, Diastolic hypotension, Hypoperfusion, Orthostatic hypotension  
r. Thrombosis includes Thrombosis, Axillary vein thrombosis, Brachiocephalic vein thrombosis, Deep vein thrombosis, Device occlusion, Embolism, Jugular vein thrombosis, Peripheral embolism, Peripheral ischaemia, Pulmonary embolism, Splenic vein thrombosis, Thrombosis in device  
s. Cough includes Cough, Productive cough, Upper-airway cough syndrome  
t. Respiratory failure includes Respiratory failure, Acute respiratory failure  
u. Hypoxia includes Hypoxia, Oxygen saturation decreased  
v. Dyspnoea includes Dyspnoea, Dyspnoea exertional  
w. Nasal inflammation includes Rhinitis allergic, Rhinorrhoea  
x. Diarrhoea includes Diarrhoea, Colitis, Enteritis  
y. Abdominal pain includes Abdominal pain, Abdominal discomfort, Abdominal pain lower, Abdominal pain upper, Abdominal tenderness, Dyspepsia, Epigastric discomfort  
z. Dry mouth includes Dry mouth, Lip dry  
aa. Transaminases increased includes Transaminases increased, Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase increased, Hepatic enzyme increased, Hypertransaminasaemia  
bb. Hyperbilirubinaemia increased includes Hyperbilirubinemia, Blood bilirubin increased  
cc. Rash includes Rash, Application site rash, Dermatitis, Dermatitis allergic, Dermatitis bullous, Erythema, Pruritus, Rash erythematous, Rash macular, Rash maculo-papular, Rash pruritic, Rash pustular, Urticaria  
dd. Motor dysfunction includes Motor dysfunction, Muscle contractions involuntary, Muscle rigidity, Muscle spasms, Muscle spasticity, Muscle strain, Muscle tightness, Muscle twitching, Muscular weakness  
ee. Musculoskeletal pain includes Musculoskeletal pain, Arthralgia, Arthritis, Back pain, Bone pain, Flank pain, Groin pain, Musculoskeletal chest pain, Myalgia, Neck pain, Osteoarthritis, Pain in extremity  
ff. Renal impairment includes Acute kidney injury, Blood creatinine increased, Renal failure  
gg. Fever includes Hyperthermia, Pyrexia  
hh. Oedema includes Oedema, Face oedema, Generalized oedema, Localized oedema, Oedema genital, Oedema peripheral, Peripheral swelling, Swelling  
ii. Fatigue includes Fatigue, Asthenia, Decreased activity, Malaise  
jj. Visual impairment includes Visual impairment, Hemianopia, Vision blurred, Visual acuity reduced

## העדכונים המהותיים בעלון לצרכן:

### 2. לפני השימוש בתרופה

**X אין להשתמש בתרופה אם:**  
- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל אקסיקבטגן סילולאוצל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (רשומים בפרק 6).  
- אינך יכול לקבל טיפול הקרוי כימותרפיה לדלדול לימפוציטים, אשר מורידה את מספר תאי הדם הלבנים בדמך (ראה גם סעיף 3, כיצד תשתמש בתרופה?)

...

**מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה**  
תרופה זו מכילה 300 מ"ג נתרן (המרכיב העיקרי במלח ביסול/ שולחני) בכל שקית עירו. כמות זו שווה ערך ל-15% מצריכת הנתרן המירבית המומלצת ליום למבוגר.

תרופה זו מכילה DMSO ועקבות של ג'נטמיצין אשר עלולות לגרום לתגובות אלרגיות חמורות.

...

### 4. תופעות לוואי

...

**תופעות לוואי שכיחות מאוד (עלולות להשפיע על יותר מ-1 מכל 10 אנשים)**  
- חום, צמרמורות, ירידה בלחץ הדם שעלולה לגרום לתסמינים כגון סחרחורת, תחושת טשטוש, נזילים בריאות, אשר עלולים להיות חמורים ואף קטלניים (כל התסמינים של מצב הקרוי תסמונת שחרור ציטוקינים).

- מספר נמוך באופן חריג של תאי דם לבנים.
- איבוד הכרה או ירידה ברמת ההכרה, בלבול או איבוד זכרון כתוצאה מפגיעה בתפקודי המוח, רעידות לא רצוניות (tremor), בלבול פתאומי המלווה בחוסר שקט, חוסר התמצאות במרחב, הזיות או אי שקט (delirium).
- ירידה במספר תאי הדם האדומים: סימפטומים יכולים לכלול עייפות קיצונית.
- עייפות קיצונית.
- ירידה במספר הטסיות (טרומבוציטופניה): סימפטומים יכולים לכלול דימום מוגבר או ממושך או נטיה להופעת חבורות.
- כאבי שרירים ופרקים, כאב גב.
- כאב ראש.
- **רמות גבוהות בדם של חומצת שתן או ~~מגנזיום~~ סוכר (גלוקוז).**
- רמות נמוכות בדם של נתרן או פוספט.
- בחילה, עצירות, שלשול, כאב בטן, הקאות.
- ירידה בתאבון, **איבוד משקל.**
- לחץ דם נמוך, סחרחורות.
- קוצר נשימה, שיעול.
- קצב לב מהיר **או איטי.**
- קצב לב לא סדיר (אритמיה).
- רמות נמוכות של אימונוגלובולינים.
- **בעיות בתפקודי כליות הגורמות לגופך לאצירת נוזלים, הצטברות נוזלים בגוף (בצקת), אשר עלולה להוביל להתנפחות, לעלייה במשקל, ~~קשיי לקשיי~~ נשימה, ולתפוקת שתן נמוכה.**
- חוסר באנרגיה או בכוח, חולשת שרירים, קושי בתזוזה, התכווצויות שרירים.
- פריחה בעור או בעיות בעור.
- קשיי שינה.
- לחץ דם גבוה.
- **קרישי דם: תסימנים יכולים לכלול כאב בחזה או בגב העליון, קשיי נשימה, שיעול דמי או התכווצויות כאב, התנפחות ברגל אחת, חום והתכהות של העור סביב האזור הכואב.**
- עלייה ברמות אנזימי הכבד בדם.

#### תופעות לוואי שכיחות (עלולות להשפיע על עד 1 מכל 10 אנשים)

- יובש בפה, התייבשות, קשיי בליעה.
- כאבים בכפות הידיים או הרגליים.
- **רמות גבוהות של בילירובין בדם.**
- רמות נמוכות של אלבומין, אשלגן או סידן בדם.
- רמת חמצן נמוכה בדם.
- אי ספיקה כלייתית.
- התנפחות של הגפיים, נוזל מסביב לריאות (תפליט קרום הריאה).
- **זיהום בריאות.**
- שינוי ביכולת הגוף ליצור קרישים (coagulopathy): סימפטומים יכולים לכלול דימום מוגבר או ממושך או נטיה להופעת חבורות.
- שינויים בראייה שמובילים לקושי לראות דברים (פגיעה בראייה).
- כאב.
- עצירה פתאומית ובלתי צפויה של הלב (דום לב); דבר זה הוא חמור ומסכן חיים.
- **כשל לבבי.**
- **קרישי דם: תסימנים יכולים לכלול כאב בחזה או בגב העליון, קשיי נשימה, שיעול דמי או התכווצויות כאב, התנפחות ברגל אחת, חום והתכהות של העור סביב האזור הכואב.**
- **פרכוסים (seizures), כולל פרכוסים אשר עלולים להיות ממושכים ומסכני חיים.**

- חוסר יכולת להזיז צד אחד של הגוף.

- רגישות יתר: סימפטומים כגון פריחה, אורטיקריה, גירוד, התנפחות ואנפלקסיס.

- שינויים במצב הרוח.

- דלקת באף.

- חולשה או חוסר יכולת להזיז צד אחד של הגוף, מה שמקשה על ביצוע פעילויות יום-יומיות כגון אכילה והתלבשות.

- אובדן שליטה על תנועות גוף.

- אובדן תנועות שרירי הפנים.

- חרדה.

- חוסר יכולת לנשום באופן עצמוני (כשל נשימתי).

- ירידה במשקל.