

Vodič s važnim informacijama za zdravstvene radnike o primjeni lijeka Kymriah 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ stanica disperzija za infuziju (tisagenlekleucel)▼

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Kymriah u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

Ovaj lijek se mora primijeniti u kvalificiranom centru za liječenje.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na www.halmed.hr.

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

Liječnici trebaju uručiti bolesniku/njegovatelju 3 edukacijska materijala: uputu o lijeku Kymriah, Vodič s važnim informacijama za bolesnike i njegovatelje o primjeni lijeka Kymriah i Karticu s upozorenjima za bolesnika.

- Molimo detaljno proučite materijale s bolesnikom.
- Svaki od tih edukacijskih materijala bolesnici/njegovatelji trebaju detaljno proučiti, a Karticu s upozorenjima bolesnici trebaju uvijek nositi sa sobom i pokazati je svim zdravstvenim radnicima.

Potrebno je informirati bolesnike/njegovatelje:

- o simptomima i rizicima CRS-a i neuroloških događaja te da se odmah jave liječniku u slučaju pojave znakova i simptoma povezanih s CRS-om i neurološkim događajima.
- o mogućoj potrebi za terapijom premošćenja radi stabilizacije osnovne bolesti, dok se čeka proizvodnja lijeka te ih upoznati s mogućim povezanim nuspojavama.
- da postoje rizici od pogoršanja bolesti za vrijeme proizvodnje lijeka.
- da postoje situacije u kojima se lijek Kymriah ne može uspješno proizvesti i posljedično primijeniti.
- da ostanu u blizini (na udaljenost od najviše 2 sata) kvalificiranog centra za liječenje najmanje 4 tjedna nakon primjene lijeka, osim ako liječnik ne odredi drugačije.
- da tijekom najmanje 10 dana nakon infuzije svakodnevno dolaze u bolnicu radi praćenja znakova i simptoma mogućeg sindroma otpuštanja citokina, neuroloških događaja i drugih toksičnosti te o mogućoj potrebi za hospitalizacijom zbog nuspojava.
- da mjere temperaturu dvaput dnevno tijekom 3–4 tjedna nakon primjene lijeka Kymriah. U slučaju povišene tjelesne temperature, odmah se moraju javiti liječniku.
- da lijek Kymriah može izazvati događaje poput izmijenjene ili smanjene svijesti, smetenosti i epileptičkih napadaja tijekom 8 tjedana nakon primjene lijeka Kymriah, stoga bolesnik ne smije voziti, upravljati strojevima niti sudjelovati u aktivnostima koje zahtijevaju pozornost.
- da bolesnici liječeni lijekom Kymriah ne smiju donirati krv, organe, tkiva ili stanice.

O lijeku KYMRIAH

Lijek Kymriah je imunostanična terapija koja sadrži tisagenlecleucel, autologne T-stanice genetički modificirane *ex vivo* koristeći lentivirusni vektor koji kodira anti-CD19 kimerični antigenski receptor (*engl. chimeric antigen receptor, CAR*).

Indiciran je za liječenje:

- pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika u dobi do i uključujući dob od 25 godina s akutnom limfoblastičnom leukemijom B-stanica (ALL) koja je refraktorna, u recidivu nakon transplantacije ili u drugom ili kasnijem recidivu
- odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim difuznim B-velikostaničnim limfomom (DLBCL) nakon dvije ili više linija sistemske terapije.

Lijek Kymriah će se dostaviti samo kvalificiranim bolnicama i centrima samo ako su zdravstveni radnici uključeni u liječenje bolesnika završili poseban edukacijski program te je osigurana neposredna dostupnost tocilizumaba.

Razlozi za odgodu liječenja lijekom Kymriah

Infuziju lijeka KYMRIAHA je potrebno odgoditi ako bolesnik ima:

- Neriješene ozbiljne nuspojave prethodnih kemoterapija (osobito plućne nuspojave, srčane nuspojave ili hipotenziju).
- Aktivnu nekontroliranu infekciju.
- Aktivnu reakciju presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease*, GVHD).
- Značajno kliničko pogoršanje tumorskog opterećenja kod leukemije ili brza progresija limfoma nakon kemoterapije za limfocitnu depleciju.

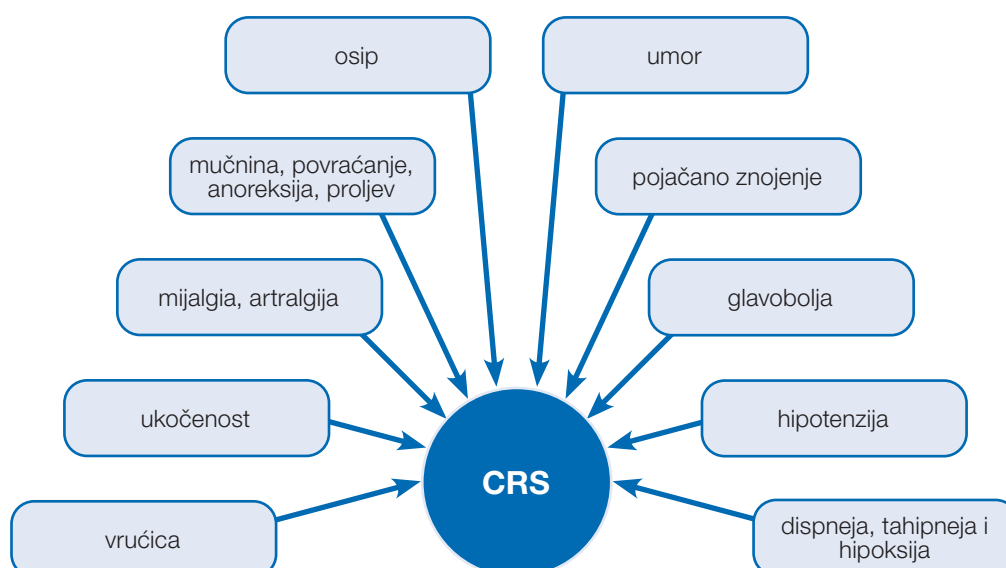
Sindrom otpuštanja citokina (CRS) povezan s primjenom lijeka KYMRIAHA

Sindrom otpuštanja citokina (CRS)

- Sindrom otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS), je sistemski upalni odgovor povezan s ekspanzijom i aktiviranjem stanica lijeka Kymriah te smrću stanica tumora.
- Nakon infuzije lijeka Kymriah učestalo je opažen CRS, uključujući smrtnu slučajevima ili događaje opasne po život:
 - Kod pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika sa relapsnom ili refraktorom (r/r) ALL B-stanica (studija ELIANA, n=79): 77 % bolesnika razvilo je CRS bilo kojeg stupnja (sukladno Penn ljestvici), a 48% bolesnika razvilo je CRS 3. ili 4. stupnja.
 - Kod odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim (r/r) difuznim B velikostaničnim limfomom (DLBCL) (studija JULIET, n=115): 57 % bolesnika razvilo je CRS bilo kojeg stupnja (sukladno Penn ljestvici), a 23 % bolesnika razvilo je CRS. 3. ili 4. stupnja.
- U gotovo svim slučajevima do razvoja sindroma otpuštanja citokina došlo je između 1. i 10. dana (medijan pojave 3 dana) nakon infuzije lijeka Kymriah.
- Medijan vremena do povlačenja sindroma otpuštanja citokina iznosio je 8 dana.
- Kod bolesnika s CRS-om može biti potrebno potporno liječenje u jedinicama intenzivne njege.

Znakovi i simptomi CRS-a: prikaz bolesnika

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkih znakova i simptoma ¹⁻³



CRS-om izazvana toksičnost organa i povezane nuspojave

Jetrene nuspojave	<ul style="list-style-type: none"> Zatajenje jetre: povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT) i hiperbilirubinemija
Bubrežne nuspojave	<ul style="list-style-type: none"> Akutna ozljeda bubrega i zatajenje bubrega, može zahtijevati dijalizu
Respiratorne nuspojave	<ul style="list-style-type: none"> Respiratorna insuficijencija, plućni edem, mogu zahtijevati intubaciju i mehaničku ventilaciju
Srčane nuspojave	<ul style="list-style-type: none"> Aritmija Zatajenje srca
Nuspojave krvožilnog sustava	<ul style="list-style-type: none"> Hipotenzija Sindrom kapilarnog curenja
Hematološki poremećaji, uključujući citopenije >28 dana nakon infuzije lijeka Kymriah	<ul style="list-style-type: none"> Leukopenija, neutropenija, trombocitopenija i/ili anemija Napomena: mijeloidni faktori rasta, poglavito čimbenici mijeloidnog rasta, posebno čimbenik stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija (GM-CSF), mogu pogoršati simptome CRS-a i ne preporučuju se tijekom prva 3 tjedna nakon infuzije lijeka Kymriah ili dok se CRS ne povuče
Koagulopatija s hipofibrinogenemijom	<ul style="list-style-type: none"> Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIC) s niskim razinama fibrinogena Može dovesti do krvarenja
Hemofagocitna limfocitocitoza / sindrom aktivacije makrofaga (HLH/MAS)	<ul style="list-style-type: none"> Napomena: teški slučajevi CRS-a i HLH-a/MAS-a mogu imati slične patologije, kliničke manifestacije i laboratorijske pokazatelje Napomena: HLH ili MAS koji nastane kao posljedica primanja lijeka Kymriah treba liječiti sukladno algoritmu zbrinjavanja sindroma otpuštanja citokina

Čimbenici rizika za teški CRS koji se može javiti kod ALL-a i DLBCL-a

Bolesnici u dobi do i uključujući dob od 25 godina s r/r ALL-om B-stanica	
Tumorsko opterećenje prije infuzije	<ul style="list-style-type: none"> Visoko tumorsko opterećenje prije infuzije, nekontrolirano ili ubrzavajuće povećanje tumorskog opterećenja nakon kemoterapije za limfocitnu depleciju
Infekcija	<ul style="list-style-type: none"> Aktivna infekcija može povećati rizik od teškog CRS-a Infekcije se mogu pojaviti i tijekom sindroma otpuštanja citokina te povećati rizik od smrtnog ishoda. Prije primjene lijeka Kymriah potrebno je osigurati odgovarajuće profilaktičko i terapijsko liječenje infekcija te potpuno povlačenje bilo koje postojeće infekcije
Pojava vrućice	<ul style="list-style-type: none"> Rana pojava vrućice može biti povezana s teškim CRS-om
Razvoj CRS-a	<ul style="list-style-type: none"> Rana pojava CRS-a može biti povezana s teškim CRS-om

Odrasli bolesnici s r/r DLBCL-om

Tumorsko opterećenje prije infuzije	<ul style="list-style-type: none"> Visoko tumorsko opterećenje prije infuzije
-------------------------------------	--

Praćenje CRS-a

- Bolesnike je potrebno pratiti svakodnevno tijekom prvih 10 dana nakon infuzije radi uočavanja znakova i simptoma mogućeg sindroma otpuštanja citokina, neuroloških događaja i drugih toksičnosti.
- Liječnici trebaju razmotriti hospitalizaciju prvih 10 dana nakon infuzije {1} ili kod pojave prvih znakova/simptoma sindroma otpuštanja citokina i/ili neuroloških događaja.
- Nakon prvih 10 dana od infuzije, bolesnike je potrebno pratiti prema odluci liječnika.
- Bolesnike je potrebno uputiti da ostanu u blizini (tj. na udaljenosti od najviše 2 sata) kvalificiranog centra za liječenje najmanje 4 tjedna nakon infuzije.

Zbrinjavanje CRS-a

- CRS se zbrinjava na temelju kliničke prezentacije i prema algoritmu za zbrinjavanje sindroma otpuštanja citokina kako je opisano u sažetku opisa svojstava lijeka Kymriah i u nastavku teksta.
- U svim indikacijama potrebno je osigurati odgovarajuće profilaktičko i terapijsko liječenje infekcija te potpuno rješavanje bilo koje postojeće infekcije.
- Infekcije se mogu pojaviti istovremeno s CRS-om te povećati rizik od smrtnog ishoda.
- Bolesnike s klinički značajnom srčanom disfunkcijom potrebno je zbrinuti prema standardima skrbi za kritične bolesnike te razmotriti mjere kao što je ehokardiografija.
- Terapija koja se temelji na blokiranju IL 6 kao što je tocilizumab* primjenjivana je za umjereni ili teški CRS povezan s lijekom Kymriah. Jedna doza tocilizumaba po bolesniku mora biti u bolničkom centru prije infuzije lijeka Kymriah i dostupna za primjenu. Centar za liječenje treba imati pristup dodatnim dozama tocilizumaba unutar 8 sati radi zbrinjavanja CRS-a prema algoritmu za zbrinjavanje CRS-a kako je opisano u sažetku opisa svojstava lijeka.
- Zbog poznatog limfolitičkog učinka kortikosteroida*:
 - Kortikosteroidi se ne smiju rabiti za premedikaciju osim u hitnom slučaju opasnom po život.
 - Izbjegavajte upotrebu kortikosteroida nakon infuzije osim u hitnom slučaju opasnom po život ili u skladu s algoritmom zbrinjavanja CRS-a.
- Antagonisti faktora nekroze tumora (TNF) ne preporučuju se za zbrinjavanje sindroma otpuštanja citokina povezanog s lijekom Kymriah.

* KYMRIAH nastavlja ekspandirati i perzistirati nakon primjene tocilizumaba i kortikosteroida.

Algoritam zbrinjavanja CRS-a

Težina CRS-a	Zbrinjavanje
Prodromalni sindrom: vrućica niskog stupnja, umor, anoreksija	<ul style="list-style-type: none">• Pomno pratiti;• Isključiti infekciju;• U slučaju neutropenije primijeniti antibiotike prema lokalnim smjernicama; pružiti simptomatsku potporu.
CRS koji zahtijeva blagu intervenciju - jedno ili više od sljedećeg: <ul style="list-style-type: none">• Visoka temperatura• Hipoksija• Blaga hipotenzija	<ul style="list-style-type: none">• Primijeniti antipiretike, kisik, infuzijske otopine i/ili vazopresore u niskoj dozi prema potrebi.

Težina CRS-a	Zbrinjavanje
<p>CRS koji zahtijeva umjerenu do agresivnu intervenciju – jedno ili više od sljedećeg :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemodinamska nestabilnost usprkos infuzijskim otopinama i vazopresorskoj potpori • Pogoršanje respiratornog distresa, uključujući plućne infiltrate, povećana potrebe za kisikom uključujući visoko protočni kisik i/ili potrebu za mehaničkom ventilacijom • Brzo kliničko pogoršanje 	<ul style="list-style-type: none"> • Primijeniti vazopresor u visokoj dozi ili više vazopresora, kisik, mehaničku ventilaciju i/ili drugu suportivnu skrb prema potrebi. • Primijeniti tocilizumab: <ul style="list-style-type: none"> • Bolesnik težine manje od 30 kg: 12 mg/kg intravenski tijekom 1 sata • Bolesnik težine ≥ 30 kg: 8 mg/kg intravenski tijekom 1 sata (maksimalna doza 800 mg). • Ponoviti tocilizumab prema potrebi u razmaku od najmanje 8 sati ako ne dođe do kliničkog poboljšanja. • Ako nema odgovora na drugu dozu tocilizumaba, razmotriti treću dozu tocilizumaba ili primijeniti druge mjere za liječenje sindroma otpuštanja citokina. • Ograničiti na ukupno najviše 4 doze tocilizumaba. • Ako ne dođe do kliničkog poboljšanja u roku od 12 do 18 sati od prve doze tocilizumaba ili ako u bilo kojem trenutku dođe do pogoršanja, primijeniti metilprednizolon 2 mg/kg u početnoj dozi, zatim 2 mg/kg na dan dok više ne budu potrebni vazopresori i visoko protočni kisik, a zatim postupno smanjivati dozu.

Primjena vazopresora s lijekom KYMRIA[®]

Definicija vazopresora u visokoj dozi ⁴⁻⁷

Doza za ≥ 3 sata		
Vazopresor	Doziranje po kg tjelesne težine ^a	Doziranje neovisno o tjelesnoj težini ^b
Monoterapija noradrenalinom	$\geq 0,2 \mu\text{g/kg/min}$	$\geq 20 \mu\text{g/min}$
Monoterapija dopaminom	$\geq 10 \mu\text{g/kg/min}$	$\geq 1000 \mu\text{g/min}$
Monoterapija fenilefrinom	$\geq 2 \mu\text{g/kg/min}$	$\geq 200 \mu\text{g/min}$
Monoterapija adrenalinom	$\geq 0,1 \mu\text{g/kg/min}$	$\geq 10 \mu\text{g/min}$
Ako se uzima vazopresin	Vazopresin + ekvivalent noradrenalina (EN) $\geq 0,1 \mu\text{g/kg/min}^c$	Vazopresin + ekvivalent noradrenalina (EN) $\geq 10 \mu\text{g/min}^d$
Ako se uzima kombinacija vazopresora (ne vazopresin)	EN $\geq 0,2 \mu\text{g/kg/min}^c$	EN $\geq 20 \mu\text{g/min}^d$

^a Doziranje vazopresora temeljeno na tjelesnoj težini ekstrapolirano je dijeljenjem doziranja neovisnog o tjelesnoj težini sa 100.

^b Ako ustanova koristi doziranje neovisno o tjelesnoj težini.

^c Jednadžba vazopresina i ekvivalenta noradrenalina u ispitivanju septičkog šoka (VASST): doza ekvivalenta noradrenalina (doziranje po tjelesnoj težini) = [noradrenalin ($\mu\text{g/kg/min}$)] + [dopamin ($\mu\text{g/kg/min}$) $\div 2$] + [adrenalin ($\mu\text{g/kg/min}$)] + [fenilefrin ($\mu\text{g/kg/min}$) $\div 10$]⁶

^d Jednadžba vazopresina i ekvivalenta noradrenalina u ispitivanju septičkog šoka (VASST): doza ekvivalenta noradrenalina (neovisna o tjelesnoj težini) = [noradrenalin ($\mu\text{g/min}$)] + [dopamin ($\mu\text{g/kg/min}$) $\div 2$] + [adrenalin ($\mu\text{g/min}$)] + [fenilefrin ($\mu\text{g/min}$) $\div 10$]⁷

Neurološki događaji povezani s lijekom KYMRIAH

Praćenje neuroloških događaja

- Neurološki događaji, osobito encefalopatija, stanje konfuzije ili delirij, učestalo se javljaju uz lijek Kymriah i mogu biti teški ili opasni po život. Druge manifestacije uključuju sniženu razinu svijesti, napadaje, afaziju i poremećaj govora.
 - Kod pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s r/r ALL-om B-stanica (studija ELIANA, n=79): manifestacije encefalopatije i/ili delirija pojavile su se u 39% bolesnika (10% bilo je 3. ili 4. stupnja) unutar 8 tjedana nakon infuzije lijeka Kymriah.
 - Kod bolesnika s r/r DLBCL-om (studija JULIET, n=115): manifestacije encefalopatije i/ili delirija pojavile su se u 20% bolesnika (11% bilo je 3. ili 4. stupnja).
- Većina neuroloških događaja pojavila se unutar 8 tjedana nakon infuzije lijeka Kymriah i bila je prolazna.
 - Medijan vremena do nastupa neuroloških događaja: 8 dana za ALL B-stanica i 6 dana za DLBCL.
 - Medijan vremena do povlačenja: 7 dana za ALL B-stanica i 13 dana za DLBCL.
- Neurološki događaji mogu se pojaviti istodobno sa CRS-om, nakon povlačenja CRS-a ili u odsutnosti CRS-a.
- Bolesnike je potrebno pratiti svakodnevno tijekom prvih 10 dana nakon infuzije radi uočavanja znakova i simptoma mogućeg sindroma otpuštanja citokina, neuroloških događaja i drugih toksičnosti.
- Liječnici trebaju razmotriti hospitalizaciju prvih 10 dana nakon infuzije ili kod pojave prvih znakova/simptoma sindroma otpuštanja citokina i/ili neuroloških događaja.
- Poslije prvih 10 dana nakon infuzije, bolesnika je potrebno pratiti prema odluci liječnika.
- Bolesnike/njegovatelje je potrebno uputiti da ostanu u blizini (na udaljenosti manjoj od 2 sata) kvalificiranog centra za liječenje najmanje 4 tjedna nakon infuzije.

Procjena i zbrinjavanje neuroloških događaja

- U slučaju neuroloških događaja bolesnike je potrebno dijagnostički obraditi i zbrinuti ovisno o temeljnoj patofiziologiji te u skladu s lokalnim standardima skrbi.
- Procjena i stupnjevanje neuroloških događaja može uključivati: neurološku procjenu i procjenu neuroloških domena poput razine svijesti, motoričkih simptoma, konvulzija i znakova povišenog intrakranijalnog tlaka/cerebralnog edema¹.
- Brzo i učinkovito zbrinjavanje CRS-a može spriječiti neke neurološke komplikacije povezane s primjenom lijeka Kymriah.
- Neurološki događaj koji se pojavi istodobno s CRS-om treba liječiti sukladno algoritmu zbrinjavanja CRS-a.
- Razmotriti primjenu antikonvulziva (npr. levetiracetam) za rizične bolesnike (epileptički napadaji u anamnezi) ili primijeniti u slučaju napadaja.
- Za encefalopatiju, delirij ili povezane događaje: provesti odgovarajuće liječenje i suportivnu njegu u skladu s lokalnim standardima skrbi. U slučaju pogoršanja treba razmotriti kratkotrajnu primjenu steroida.

Nemogućnost proizvodnje lijeka i lijek izvan granica specifikacije

Pregled postupka naručivanja lijeka izvan specifikacije

- U nekim slučajevima možda neće biti moguće proizvesti lijek Kymriah ili proizvedeni lijek može biti izvan unaprijed propisanih kriterija prihvatljivosti zbog čimbenika vezanih uz bolesnika ili neuspjeha proizvodnje.
- U slučajevima kad proizvod ne može biti proizveden ili ako je proizvedeni lijek izvan specifikacije (OOS), Novartis će o tome obavijestiti liječnika što je prije moguće u skladu s dijelom 11.5. volumena 4. GMP smjernica propisanih za lijekove za naprednu terapiju (ATMP), tako da se mogu poduzeti odgovarajuće mjere za sigurnost bolesnika.

- U slučaju kada je proizvedeni lijek Kymriah izvan granica specifikacije (OOS), Novartis će provesti procjenu očekivanih rizika za učinkovitost i sigurnost koji se odnose na uočeni nedostatak kakvoće. Procjena rizika uzet će u obzir prethodno kliničko iskustvo s lijekom Kymriah u kliničkim ispitivanjima i komercijalnom okruženju, kao i u dostupnoj i objavljenoj literaturi. Važno je naglasiti da procjena ne daje preporuke za primjenu, već je namijenjena informiranju liječnika o mogućim rizicima povezanim s primjenom navedene serije lijeka izvan specifikacije.
- Procjena od strane Novartisa će se dostaviti liječniku kako bi mu omogućila provedbu neovisne procjene očekivane koristi i rizika od primjene navedene serije lijeka te da ili zatraži lijek za primjenu ili razmotri ostale dostupne alternative, poput drugih terapija ili ponovne proizvodnje nove serije lijeka Kymriah (ako je izvedivo, uzimajući u obzir medicinski status bolesnika).
- Bolesnicima liječenim OOS lijekom treba omogućiti upis u registre za staničnu terapiju s ciljem 15-godišnjeg dugoročnog praćenja.

Registar i prijavljivanje nuspojava

- Zdravstveni radnici trebaju bolesnicima nakon primjene lijeka Kymriah ponuditi upis u CAR-T registre za staničnu terapiju koje vode CIBMTR (*engl.* Center for International Blood and Marrow Transplant Research) ili EBMT (*engl.* European Group for Blood and Marrow Transplantation) radi adekvatnog praćenja sigurnosti i učinkovitosti, do 15 godina nakon infuzije.
- Zdravstveni radnici trebaju prijavljivati nuspojave u registar za staničnu terapiju te istovremeno spontano prijavljivati iste nuspojave, ako se sumnja na povezanost s primjenom lijeka Kymriah, Novartisu ili Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED).
- Nuspojave lijeka Kymriah se mogu prijaviti Novartisu na <https://www.report.novartis.com/> ili pozivom na broj telefona +385 1 6274 220 ili Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED).
- Kod prijave nuspojave, zdravstveni radnici trebaju uvijek navesti broj serije lijeka jedinstven za svakog bolesnika koji je upisan na kartici s upozorenjima za bolesnika.

Prijavljivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem internetske stranice www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

Reference: **1.** Lee DW et al *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(4):625-638. **2.** Smith LT, Venella K. *Clin J Oncol Nurs.* 2017;21(2):29-34. **3.** Kymriah, sažetak opisa svojstava lijeka, zadnja odobrena verzija. **4.** Lee DW et al. *Blood.* 2015;126(8):1048. **5.** Porter DL et al. *Sci Transl Med.* 2015;7(303):303ra139. <https://stm.sciencemag.org/content/suppl/2015/08/31/7.303.303ra139>. DC1. Accessed March 30, 2020. **6.** The University of Texas MD Anderson Cancer Center. Chimeric antigen receptor (CAR) cell therapy toxicity assessment and management – pediatric. <https://www.mdanderson.org/documents/for-physicians/algorithms/clinical-management/clin-management-cytokine-release-pedi-web-algorithm.pdf>. Published 2008. Accessed March 30, 2020. **7.** Russell JA et al. *N Engl J Med.* 2008;358(9):877-887. https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa067373/suppl_file/nejm_russell_877sa1.pdf. Accessed March 30, 2020.



Lokalni predstavnik nositelja odobrenja

Novartis Hrvatska d.o.o.
Radnička cesta 37b
10 000 Zagreb
tel. 01 6274 220
fax. 01 6274 255
novartis.hrvatska@novartis.com