



Vodič s važnim informacijama za zdravstvene radnike

o primjeni lijeka Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ 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 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.

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.



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 KYMRIA[®]

Lijek Kymria[®] je imunostanična terapija koja sadrži tisagenlekleucel, 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.
- odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim folikularnim limfomom (FL) nakon dvije ili više linija sistemske terapije.

Lijek Kymria[®] će se dostaviti 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 Kymria[®]

Infuziju lijeka KYMRIA[®] 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 brzu progresiju limfoma nakon kemoterapije za limfocitnu depleciju.

Sindrom otpuštanja citokina (CRS) povezan s primjenom lijeka KYMRIA[®]

Sindrom otpuštanja citokina (CRS)

- Sindrom otpuštanja citokina (*engl. cytokine release syndrome, CRS*), je sistemski upalni odgovor povezan s ekspanzijom i aktiviranjem stanica lijeka Kymria[®] te smrću stanica tumora.
- Nakon infuzije lijeka Kymria[®] učestalo je opažen CRS, uključujući smrtno slučajevne 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.
- Kod odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim (r/r) folikularnim limfomom (studija ELARA, n=97): 50% bolesnika razvilo je CRS bilo kojeg stupnja (sukladno Penn ljestvici). Nije bilo zabilježenih događaja 3. ili 4. stupnja.
- Nakon infuzije lijeka Kymriah u gotovo svim slučajevima do razvoja sindroma otpuštanja citokina došlo je između 1. i 10. dana (medijan pojave 3 dana) kod bolesnika s akutnom limfoblastičnom leukemijom B-stanica; između 1. i 9. dana (medijan pojave 3 dana) kod bolesnika s difuznim B-velikostaničnim limfomom i između 1. i 14. dana (medijan pojave 4 dana) kod bolesnika s folikularnim limfomom.
- Medijan vremena do povlačenja sindroma otpuštanja citokina iznosio je 8 dana kod bolesnika s akutnom limfoblastičnom leukemijom B-stanica, 7 dana kod bolesnika s difuznim B-velikostaničnim limfomom i 4 dana kod bolesnika s folikularnim limfomom.
- 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

- Zatajenje jetre: povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT) i hiperbilirubinemija

Bubrežne nuspojave

- Akutna ozljeda bubrega i zatajenje bubrega, može zahtijevati dijalizu

Respiratorne nuspojave

- Respiratorna insuficijencija, plućni edem, mogu zahtijevati intubaciju i mehaničku ventilaciju

Srčane nuspojave

- Aritmija
- Zatajenje srca

Nuspojave krvožilnog sustava

- Hipotenzija
- Sindrom kapilarnog curenja

Hematološki poremećaji, uključujući citopenije >28 dana nakon infuzije lijeka Kymriah

- Leukopenija, neutropenija, trombocitopenija i/ili anemija
- **Napomena:** mijeloidni faktori rasta, poglavito čimbenici mijeloidnog rasta, posebno čimbenik stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija (GMC-SF), 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

- Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIC) s niskim razinama fibrinogena
- Može dovesti do krvarenja

Hemofagocitna limfohistiocitoza / sindrom aktivacije makrofaga (HLH/MAS)

- **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. Kod kasne pojave HLH/MAS refraktornog na tocilizumab potrebno je razmotriti primjenu drugih anti-citokinskih i anti-T staničnih terapija sukladno propisima ustanove i objavljenim smjernicama.

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

- Visoko tumorsko opterećenje prije infuzije, nekontrolirano ili ubrzavajuće povećanje tumorskog opterećenja nakon kemoterapije za limfocitnu depleciju utvrđeno je kao čimbenik rizika za razvoj teškog sindroma otpuštanja citokina
- Prije primjene lijeka Kymriah treba nastojati sniziti i kontrolirati bolesnikovo opterećenje tumorom.

Infekcija

- 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

- Rana pojava vrućice može biti povezana s teškim CRS-om

Razvoj CRS-a

- Rana pojava CRS-a može biti povezana s teškim CRS-om

Odrasli bolesnici s r/r DLBCL-om

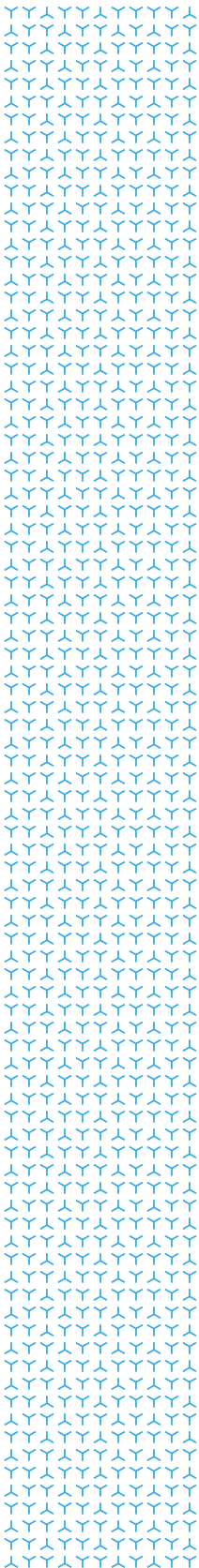
Tumorsko opterećenje prije infuzije

- Visoko tumorsko opterećenje prije infuzije može biti povezano s teškim CRS-om

Odrasli bolesnici s r/r FL-om

Tumorsko opterećenje prije infuzije

- Nisu utvrđeni čimbenici rizika za razvoj teškog sindroma otpuštanja citokina kod odraslih bolesnika s r/r folikularnim limfomom s obzirom da u ELARA studiji nije zabilježen teži oblik CRS-a



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 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 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.
- U iznimnom slučaju nestašice tocilizumaba koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, centar za liječenje treba prije infuzije osigurati dostupnost odgovarajućih zamjenskih mjera za liječenje CRS-a.
- Zbog poznatog limfolitičkog učinka kortikosteroida*:
 - Kortikosteroidi se ne smiju primjenjivati za premedikaciju **osim** u hitnom slučaju opasnom po život.
 - Izbjegavajte primjenu 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 ekspanzirati i perzistirati nakon primjene tocilizumaba i kortikosteroida.

Algoritam zbrinjavanja CRS-a

Težina sindroma otpuštanja citokina	Simptomatsko liječenje	Tocilizumab	Kortikosteroidi
<p>Blagi simptomi koji zahtijevaju samo simptomatsko liječenje, npr.</p> <ul style="list-style-type: none"> • blaga vrućica • umor • anoreksija 	<p>Isključiti druge uzroke (npr. infekciju) i liječiti specifične simptome s, primjerice, antipireticima, antiemeticima, analgeticima itd.</p> <p>U slučaju neutropenije, primijeniti antibiotike prema lokalnim smjernicama.</p>	Nije primjenjivo	Nije primjenjivo
<p>Simptomi koji zahtijevaju umjerenu intervenciju:</p> <ul style="list-style-type: none"> • visoka temperatura • hipoksija • blaga hipotenzija 	<p>Antipiretici, kisik, intravenske tekućine i/ili vazopresori u niskoj dozi prema potrebi.</p> <p>Liječiti toksičnosti za ostale organe prema lokalnim smjernicama.</p>	<p>Ako nema poboljšanja nakon simptomatskog liječenja, primijeniti tocilizumab intravenski tijekom 1 sata:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 mg/kg (maks. 800 mg) ako je tjelesna težina ≥ 30 kg • 12 mg/kg ako je tjelesna težina < 30 kg. 	<p>Ako nema poboljšanja u roku od 12-18 sati od primjene tocilizumaba, primijeniti dnevnu dozu od 2 mg/kg intravenskog metilprednizolona (ili ekvivalent) dok vazopresor i kisik više ne budu potrebni, zatim postupno smanjivati dozu*.</p>
<p>Simptomi koji zahtijevaju agresivnu intervenciju:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipoksija koja zahtijeva visokoprotetni kisik • hipotenzija koja zahtijeva vazopresor u visokoj dozi ili više njih 	<p>Visokoprotetni kisik.</p> <p>Intravenske tekućine i vazopresor(i) u visokoj dozi.</p> <p>Liječiti toksičnosti za ostale organe prema lokalnim smjernicama.</p>	<p>Ako nema poboljšanja, ponavljati svakih 8 sati (maks. ukupno 4 doze)*.</p>	
<p>Simptomi opasni po život:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hemodinamska nestabilnost usprkos intravenskim tekućinama i vazopresorima • pogoršanje respiratornog distresa • brzo kliničko pogoršanje 	<p>Mehanička ventilacija.</p> <p>Intravenske tekućine i vazopresor(i) u visokoj dozi.</p> <p>Liječiti toksičnosti za ostale organe prema lokalnim smjernicama.</p>		

* Ako ne dođe do poboljšanja nakon tocilizumaba i steroida, razmotriti druge terapije protiv citokina i T-stanica slijedeći pravila institucije i objavljene smjernice.

Mogu se primijeniti druge strategije zbrinjavanja sindroma otpuštanja citokina na temelju odgovarajućih institucionalnih ili akademskih smjernica.

Primjena vazopresora s lijekom KYMRIA[®]

Definicija vazopresora u visokoj dozi⁴⁻⁶

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

^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 (neovisna o tjelesnoj težini) = [noradrenalin (µg/min)] + [dopamin (µg/kg/min) ÷ 2] + [adrenalin (µg/min)] + [fenilefrin (µg/min) ÷ 10]⁶

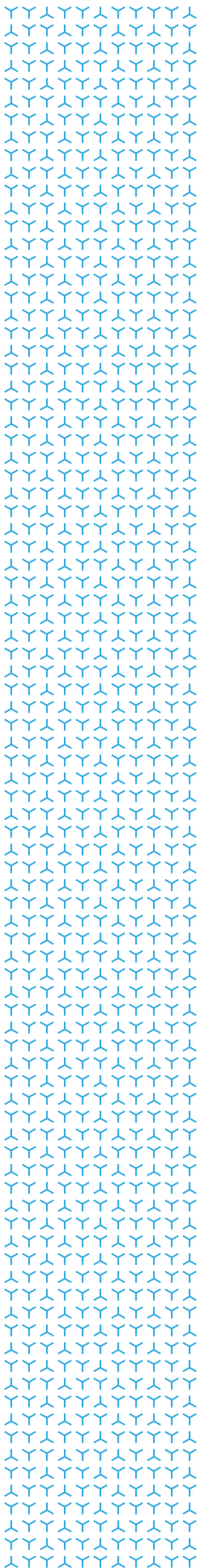
^d Jednadžba vazopresina i ekvivalenta noradrenalina u ispitivanju septičkog šoka (VASST): doza ekvivalenta noradrenalina prilagođena tjelesnoj težini po Russell JA et al: EN doza (doziranje po tjelesnoj težini) = [noradrenalin (µg/kg/min)] + [dopamin (µg/kg/min) ÷ 2] + [adrenalin (µg/kg/min)] + [fenilefrin (µg/kg/min) ÷ 10]⁶



Neurološki događaji povezani s lijekom KYMRIA[®]

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 (13% 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 kod 20% bolesnika (11% bilo je 3. ili 4. stupnja) unutar 8 tjedana nakon infuzije lijeka Kymriah.
 - Kod odraslih bolesnika s r/r folikularnim limfomom (studija ELARA, n=97): manifestacije encefalopatije i/ili delirija pojavile su se kod 9% bolesnika (1% bilo je 3. ili 4. stupnja) unutar 8 tjedana nakon infuzije lijeka Kymriah.
 - Encefalopatija je dominantna značajka sindroma neurotoksičnosti povezane s imunološkim efektorskim stanicama (ICANS). ICANS bilo kojeg stupnja je zabilježen u 4% bolesnika, a stupanj 3 i 4 su zabilježeni u 1% bolesnika unutar 8 tjedana od infuzije lijeka Kymriah
 - 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, 6 dana za DLBCL i 9 dana za FL.
 - Medijan vremena do povlačenja: 7 dana za ALL B-stanica, 13 dana za DLBCL i 2 dana za FL.
- * Medijan vremena do nastupa prvih neuroloških događaja koji su se pojavili u bilo kojem trenutku nakon infuzije lijeka Kymriah
- 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.
- Potrebno je pratiti pojavu infekcija, u nekim slučajevima s kasnim nastupom. Kod bolesnika s neurološkim štetnim događajima potrebno je razmotriti mogućnost oportunističkih infekcija središnjeg živčanog sustava, dijagnostički ih obraditi i zbrinuti ovisno o temeljnoj patofiziologiji te u skladu s lokalnom standardnom skrbi.
- 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 (dobra proizvođačka praksa; *engl. Good manufacturing practice*) 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 objavljenj 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, Novartis ili Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED).
- Nuspojave lijeka Kymriah se mogu prijaviti Novartis na <https://www.report.novartis.com/> ili pozivom na broj telefona +385 1 6274 220 ili Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED).
- Izuzetno je važno da zdravstveni radnici kod prijave nuspojave uvijek navedu 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. Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).

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*. 2014;2014;124(2):188-195. Erratum in: *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. 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, prijava.nuspojave@novartis.com
Broj odobrenja: HR2208229066 / Datum sastavljanja: 22.08.2022.