

Edukační materiál

Kymriah (tisagenlecleucelum)

Kymriah – školící materiál pro pracovníky ve zdravotnictví

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. Je třeba doplnit i přesný obchodní název a číslo šarže.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Tato informace může být také hlášena společnosti Novartis na adresu:

Novartis s.r.o., Gemini, budova B

Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4,

tel.: +420 800 40 40 50, fax: +420 225 775 445

e-mail: farmakovigilance.cz@novartis.com

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Aktuálně platný SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese:

<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.

V pacientově dokumentaci musí být vyznačen název léčivého přípravku a číslo šarže.

Verze: 01, Schváleno SÚKL: 04/2019

KYMRIAH – **přípravek a léčebné indikace**

Přípravek Kymriah (tisagenlecleucel, CTL019), je imunocelulární přípravek obsahující autologní T lymfocyty geneticky modifikované ex vivo pomocí lentivirového vektoru, nesoucího genetický kód anti-CD19 chimérického antigenního receptoru (CAR)

Přípravek Kymriah je indikován k léčbě:

- Pediatrických a mladých dospělých pacientů do 25 let s B-lymfocytární akutní lymfoblastickou leukémií (ALL), která je refrakterní, v relapsu po transplantaci nebo ve druhém nebo pozdějším relapsu
- Dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) po dvou nebo více liniích systémové terapie

Cíle plánu řízení rizik (RMP) pro KYMRIAH

- Přípravek Kymriah musí být podáván ve zdravotnickém zařízení s oprávněním k této léčbě
- Lékaři, kteří přípravek Kymriah předepisují, vydávají či aplikují, musí být nejprve vyškoleni ve zvládnání životu nebezpečného rizika syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) a neurologických příhod
- Za odpovídající vyškolení příslušného personálu odpovídá zdravotnické zařízení
- Zdravotničtí pracovníci jsou při něm vyškoleni v oblastech řešení rizika CRS a neurologických příhod, péče o tyto pacienty, jakož i jak předávat informace pacientům a jejich blízkým o řadě témat:
 - Kdy vyhledat okamžitou lékařskou pomoc
 - Možná potřeba překlenovací terapie a léčby nežádoucích příhod, spolu s rizikem progresivního onemocnění v době přípravy přípravku
- Pracovníkům ve zdravotnictví bude poskytnuta souhrnná informace o přípravku (SPC), kterou by si měli kompletně přečíst.

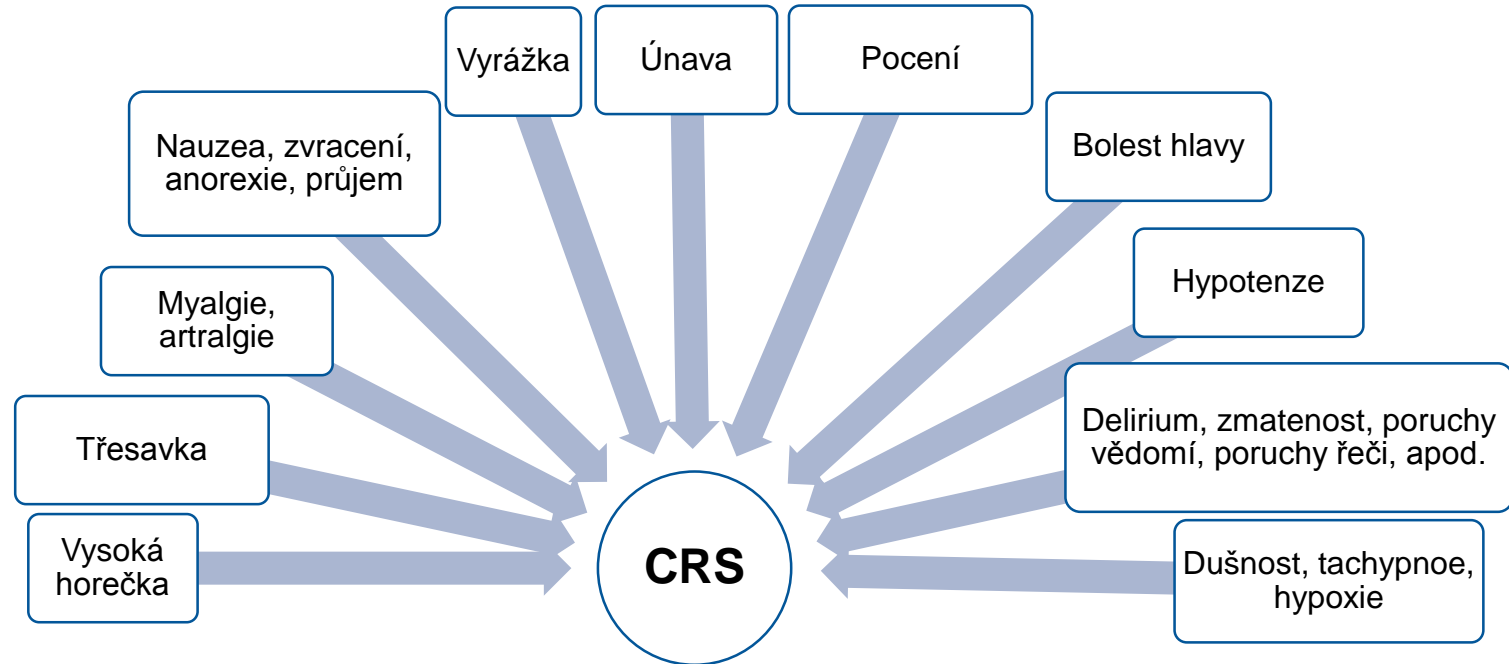
CRS - syndrom z uvolnění cytokinů; SPC - Souhrn údajů o přípravku.

**Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)
v důsledku použití přípravku Kymriah**

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)

- CRS, včetně fatálních nebo život ohrožujících případů, se po infuzi přípravku Kymriahu objevuje často.
 - U dětí a mladých dospělých s r/r B-lymfocytární ALL (studie ELIANA): u 77 % pacientů došlo k CRS jakéhokoli stupně (klasifikační systém Pensylvánské univerzity, Penn) a u 47 % k CRS stupně 3 nebo 4.
 - U dospělých pacientů s r/r DLBCL (studie JULIET): U 58 % pacientů došlo k CRS jakéhokoli stupně (klasifikační systém Pensylvánské univerzity, Penn) a u 22 % k CRS stupně 3 nebo 4
- CRS je nežádoucí účinek, způsobený úmyslným mechanismem účinku přípravku Kymriah.
- V téměř všech případech se CRS objevil mezi 1 až 10 dny (medián nástupu 3 dny) po infuzi přípravku Kymriah.
- Medián času trvání CRS činil 7 dní.
- Léčba pacientů s CRS si může vyžádat podpůrnou péči na jednotce intenzivní péče.

Příznaky CRS: manifestace u pacienta



Diagnóza se stanovuje na základě klinických příznaků¹⁻⁵

1. Lee DW, et al. *Blood*. 2014;124(2):188-195.
2. Grupp SA, et al. *N Engl J Med*. 2013;368(16):1509-1518.
3. Kalos M, et al. *Sci Transl Med*. 2011;3(95):95ra73.
4. Porter DL, et al. *Blood*. 2013;122(21) [abstrakt 873].
5. Grupp SA, et al. *Blood*. 2013;122(21) [abstrakt 67].

Orgánová toxicita vyvolaná CRS a související **nežádoucí účinky**

Játra	<ul style="list-style-type: none">• Jaterní dysfunkce: zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT) a hyperbilirubinémie
Ledviny	<ul style="list-style-type: none">• Akutní poškození a selhání ledvin, může vyžadovat provedení dialýzy
Respirační systém	<ul style="list-style-type: none">• Respirační selhání, plicní edém, může vyžadovat intubaci a mechanickou ventilaci
Srdce	<ul style="list-style-type: none">• Tachykardie• Srdeční selhání
Cévní systém	<ul style="list-style-type: none">• Syndrom kapilárního úniku
Hematopoetická cytopenie > 28 dnů po infuzi přípravku Kymriah	<ul style="list-style-type: none">• Leukopenie, neutropenie, trombocytopenie nebo anemie• Poznámka: myeloidní růstové faktory, zejména faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF), mohou zhoršit příznaky CRS a nedoporučuje se je podávat během prvních 3 týdnů po infuzi přípravku Kymriah, nebo dokud CRS nevymizí.

Orgánová toxicita vyvolaná CRS a související **nežádoucí účinky** (pokračování)

Koagulopatie s hypofibrinogenémií

- Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC)
- Proloužení protrombinového času (PT) a aktivovaného parciálního tromboplastinového času (PTT), nízká hladina fibrinogenu a trombocytopenie
- Může dojít ke krvácení
- **Poznámka:** monitorujte soubor koagulačních testů (PT/PTT, fibrinogen a počet trombocytů) i po vymizení CRS.
- Korigujte v případě potřeby

Hemofagocytická lymfohistiocytóza / syndrom aktivovaných makrofágů (HLH/MAS)

- **Poznámka:** Těžký CRS a HLH/MAS mohou mít podobné příčiny vzniku, klinické projevy a laboratorní nálezy
- **Poznámka:** pokud k HLH nebo MAS dojde v průběhu léčby přípravkem Kymriah, použijte léčebný algoritmus CRS.

Rizikové faktory vzniku těžkého CRS

Pacienti do 25 let věku s r/r B-lymfocytární ALL

Nádorová zátěž před infuzí

- Vysoká nádorová zátěž před infuzí (více než 50 % blastů v kostní dřeni) a/nebo významné klinické zhoršení nádorové zátěže po lymfodepleční chemoterapii byly spjaté s výskytem těžkého CRS.
- Před podáním přípravku Kymriah se snažte zmenšit a stabilizovat nádorovou zátěž pacienta.

Infekce

- Aktivní infekce může zvýšit riziko vzniku těžkého CRS.
- Během CRS může také dojít k infekci, což může zvýšit riziko vzniku život ohrožujících komplikací.
- Před podáním přípravku Kymriah zajistěte vhodnou profylaxi a léčbu infekcí a vyčkejte do úplného vymizení jakékoli stávající infekce.

Nástup horečky

- Časný nástup horečky může být signálem těžkého CRS.

Nástup CRS

- Časný nástup CRS může být signálem jeho těžkého průběhu.

Dospělí pacienti s r/r DLBCL

- Dosud neznámo

Odložte infuzi Kymriahu, pokud se u pacienta objeví:

Trvající závažné nežádoucí účinky (zejména postižení funkce plic či srdce nebo hypotenze) v důsledku předchozí chemoterapie

Aktivní nekontrolovaná infekce

Aktivní reakce štěpu proti hostiteli (GVHD)

Významné klinické zhoršení leukemické zátěže nebo lymfomu po lymfodepleční chemoterapii

Monitorování CRS

- Pacienty je třeba sledovat denně po dobu prvních 10 dnů po infuzi, zda se neobjeví známky CRS, neurologické příhody či jiné známky toxicity.
- Lékař by měl zvážit hospitalizaci během prvních 10 dnů po infuzi, nebo při prvních známkách CRS a/nebo neurologických příhod.
- Během prvních 10 dnů po infuzi by měl být pacient sledován dle uvážení lékaře.
- Pacienti by měli být poučeni o vhodnosti zdržovat se po dobu nejméně 4 týdnů po infuzi v blízkosti (tj. do 2 hodin cesty) kvalifikovaného zdravotnického zařízení
- V rámci monitorování příznaků CRS, neurologických příhod a jiných typů toxicity je nutno zajistit celkové fyzikální a neurologické vyšetření, měření tělesné teploty, krevního tlaku a pulsu.

Léčba CRS

- CRS je třeba léčit symptomaticky a podle léčebného algoritmu pro přípravek Kymriah, jak je uvedeno v SPC a na následujících obrázcích.
- Zajistěte přiměřenou profylaxi a terapii infekcí.
- Ověřte a lečte jiné příčiny horečky, hypoxie a hypotenze (např. infekci).
- Pacienti s klinicky významnou srdeční dysfunkcí by měli být léčeni podle standardů intenzivní péče a měla by se u nich zvážit vhodnost dalších vyšetření, například echokardiografie.

Léčba CRS (pokračování)

- Při středně těžkém a těžkém CRS po podání přípravku Kymriah byl používán inhibitor IL-6 (tocilizumab*); před infuzí proto zajistěte na vašem pracovišti dostupnost minimálně čtyř dávek tocilizumabu pro každého pacienta léčeného přípravkem Kymriah.
- Vzhledem ke známému lymfolytickému účinku kortikoidů*:
 - nepoužívejte k premedikaci kortikoidy, pokud není ohrožen život pacienta
 - nepodávejte kortikoidy po infuzi, pokud není ohrožen život pacienta, nebo to nevyžaduje léčba CRS
 - Při nedostatečné funkci nadledvin lze podat fyziologickou substituční dávku
- Při léčbě CRS po podání přípravku Kymriah se nedoporučuje podávat antagonisty tumor nekrotizujícího faktoru (TNF)

*Kymriah se dále šíří a přetrvává v oběhu i přes podání tocilizumabu a kortikoidů.

Algoritmus léčby CRS po podání přípravku Kymriah

Závažnost CRS	Léčba
Prodromální syndrom: Slabší horečka, únava, anorexie	Sledujte pacienta, eliminujte infekce, v případě neutropenie podávejte antibiotika podle místních doporučení, zajistěte symptomatickou podporu.
CRS vyžadující mírnou intervenci – manifestace alespoň jednoho z těchto příznaků: – Vysoká horečka – Hypoxie – Mírná hypotenze	Podávejte antipyretika, kyslík, intravenózně tekutiny a/nebo nízké dávky vazopresiv podle potřeby

Algoritmus léčby CRS po podání přípravku Kymriah (pokračování)

Závažnost CRS	Léčba
<p>CRS vyžadující středně intenzivní až velmi intenzivní intervenci – manifestace alespoň jednoho z těchto příznaků:</p> <ul style="list-style-type: none">– Hemodynamická nestabilita navzdory intravenóznímu podávání tekutin a vazopresorické podpoře– Zhoršující se respirační nedostatečnost, včetně vzniku plicního infiltrátu, stoupající potřeba kyslíku (vysoký průtok kyslíku nebo umělá plicní ventilace)– Rychlé klinické zhoršení	<ul style="list-style-type: none">• Podávejte vysoké dávky nebo kombinaci vazopresiv, kyslík, zajistěte podpůrnou ventilace a/nebo jinou podpůrnou péči podle potřeby• Podejte tocilizumab:<ul style="list-style-type: none">– Pacient s hmotností nižší než 30 kg: 12 mg/kg intravenózně po dobu 1 hodiny– Pacient s hmotností alespoň 30 kg: 8 mg/kg intravenózně po dobu 1 hodiny (maximální dávka 800 mg)• Pokud nedojde ke klinickému zlepšení, podávání tocilizumabu opakujte podle potřeby s minimálním odstupem 8 hodin• Pokud pacient adekvátně neodpovídá ani na druhou dávku tocilizumabu, zvažte podání třetí dávky nebo zkuste zvládnout CRS alternativním postupem• Nepodávejte více než 4 dávky tocilizumabu• Tocilizumab podávejte pouze intravenózní infuzí (podkožní podání není u CRS schváleno)• Pokud do 12 až 18 hodin po první dávce tocilizumabu nedojde ke klinickému zlepšení nebo se stav kdykoli zhorší, podejte methylprednisolon v počáteční dávce 2 mg/kg a následně 2 mg/kg/den, až do chvíle, kdy již není třeba vazopresiv a kyslíku s vysokým průtokem; následně dávku postupně snižujte.

Použití vazopresiv **při léčbě přípravkem** Kymriah

Definice vysokých dávek vazopresiv^{1,2}

Vazopresivum	Dávka na ≥ 3 hodiny
Monoterapie noradrenalinem	$\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$
Monoterapie dopaminem	$\geq 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Monoterapie fenylefrinem	$\geq 200 \mu\text{g}/\text{min}$
Monoterapie adrenalinem	$\geq 10 \mu\text{g}/\text{min}$
Pokud pacient dostává vazopresin (ADH)	Vazopresin + ekvivalent noradrenalinu $\geq 10 \mu\text{g}/\text{min}$ (stanovte pomocí vzorce VASST*)
Pokud pacient dostává kombinaci vazopresiv (nikoli vazopresin)	Ekvivalent $\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$ noradrenalinu (stanovte pomocí vzorce VASST*)

*Ekvivalent vazopresiva se počítá podle vzorce VASST (Vasopressin and Septic Shock Trial):

Ekvivalent noradrenalinu v dávce = [noradrenalin ($\mu\text{g}/\text{min}$)] + [dopamin ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)/2]
+ [adrenalin ($\mu\text{g}/\text{min}$)] + [fenylefrin ($\mu\text{g}/\text{min}$) $\div 10$]

1. Lee DW, et al. *Blood*. 2014;124(2):188-195.
2. Lee DW et al. *Blood*. 2015;126(8):1048.

Informace o CRS pro pacienty a jejich blízké osoby

- Poskytněte těmto osobám příbalovou informaci přípravku Kymriah, informační brožuru a kartu pacienta léčeného přípravkem Kymriah
 - Příbalovou informaci by si měli pacienti a jejich blízcí přečíst a uschovat
 - Měli by si také přečíst a uschovat informační brožuru přípravku Kymriah, aby měli stále dostupné informace o příznacích CRS, vyžadujícím okamžitou lékařskou péči
 - Pacienti a jejich blízcí by si také měli prostudovat kartu pacienta léčeného přípravkem Kymriah, stále ji nosit s sebou a ukázat ji pracovníkům ve zdravotnictví, které za účelem ošetření vyhledají
- Pacienty a jejich blízké poučte o tom, že by bylo vhodné se nejméně 4 týdny po infuzi zdržovat v blízkosti (tj. do 2 hodin cesty) kvalifikovaného zdravotnického zařízení
- Poučte pacienty a jejich blízké, aby prvních 10 dní docházeli denně na kontrolu možných známek CRS, neurologických příhod a jiných typů toxicity
- Informujte pacienty a jejich blízké, aby vyhledali okamžitě lékařskou péči v případě známek CRS, neurologických příhod nebo jiných typů toxicity
- Poučte pacienty a jejich blízké, aby tři až čtyři týdny po podání přípravku Kymriah dvakrát denně měřili tělesnou teplotu pacienta a pokud dojde k jejímu zvýšení, okamžitě vyhledali ošetřujícího lékaře.

Neurologické příhody vzniklé
v souvislosti s podáváním
přípravku Kymriah

Monitorování neurologických příhod

- Při podávání přípravku Kymriah se často mohou vyskytnout neurologické příhody, zejména encefalopatie, zmatenost nebo delirium, a mohou být závažné až život ohrožující. Dalšími projevy jsou epileptické záchvaty, afázie a poruchy řeči
 - U dětí a mladých dospělých s r/r B-lymfocytární ALL (studie ELIANA): k encefalopatii nebo deliriu jakéhokoli stupně došlo u 40 % pacientů, a stupeň 3 nebo 4 byl do 8 týdnů po infuzi pozorován u 13 % pacientů
 - U dospělých pacientů s r/r DLBCL (studie JULIET): k encefalopatii nebo deliriu jakéhokoli stupně došlo u 21 % pacientů a stupeň 3 nebo 4 byl pozorován u 12 % pacientů
- Většina neurologických příhod byla přechodného rázu a došlo k nim do 8 týdnů po infuzi přípravku Kymriah
 - Medián doby do jejich vzniku byl 7 dní u B-lymfocytární ALL i DLBCL
 - Medián doby do jejich vymizení byl 7 dní u B-lymfocytární ALL a 12 dní u DLBCL
- Neurologické příhody se mohou objevit souběžně se syndromem z uvolnění cytokinů, po jeho zvládnutí či zcela nezávisle na něm

Monitorování neurologických příhod (pokračování)

- Pacienti by měli být sledovaní denně během prvních 10 dnů po infuzi, zda se neobjeví známky CRS, neurologické příhody či jiné známky toxicity
- Lékař by měl zvážit hospitalizaci během prvních 10 dnů po infuzi, nebo při prvních známkách CRS či neurologických příhod
- Po 10 dnech po infuzi by měl být pacient sledován dle uvážení lékaře
- Pacienty a jejich blízké poučte o tom, že by bylo vhodné se nejméně 4 týdny po infuzi zdržovat v blízkosti kvalifikovaného zdravotnického zařízení
- V rámci monitorování příznaků CRS, neurologických příhod a jiných typů toxicity je nutno zajistit celkové fyzikální a neurologické vyšetření, měření tělesné teploty, krevního tlaku a pulsu

Sledování a léčba neurologických příhod

- Pacientům by mělo být prováděno neurologické vyšetření a v případě neurologických příhod by jim měla být zajištěna příslušná léčba v souladu s patřičným doporučením
- Možná vyšetření:
 - Opakované neurologické vyšetření;
 - Diagnostika k ověření možné sekundární příčiny:
 - Vyšetření mozku zobrazovacími metodami (CT nebo MRI): k vyloučení nitrolebního krvácení, relapsu choroby, možných známek infekce a edému mozku
 - V případě potřeby lumbální punkce k vyšetření mozkomíšního moku
 - Laboratorní vyšetření
 - EEG

Sledování a léčba neurologických příhod (pokračování)

- Pokud se neurologická příhoda vyskytla souběžně s CRS, použijte léčbu podle terapeutického algoritmu CRS
- Neurologické příhody je třeba adekvátně léčit v souladu s příslušným doporučením.
- U pacientů s vysokým rizikem epileptických záchvatů (výskyt v anamnéze) zvažte nasazení antiepileptik (např. levetiracetamu) nebo je podávejte při záchvatu
- Encefalopatie, delirium nebo související příhody: zajistěte přiměřenou podpůrnou péči podle příslušných doporučení
- Při zhoršení stavu zvažte krátkodobé podávání kortikoidů

Informace o neurologických příhodách pro pacienta a jeho blízké

- Poskytněte těmto osobám příbalovou informaci přípravku Kymriah, informační brožuru a kartu pro pacienty léčené přípravkem Kymriah
 - Příbalovou informaci by si měli pacienti a blízcí přečíst a uschovat
 - Měli by si také přečíst a uschovat informační brožuru přípravku Kymriah, aby měli stále dostupné informace o příznacích neurologických příhod, které vyžadují okamžitou lékařskou péči
 - Pacienti a jejich blízcí by si také měli prostudovat kartu pacienta léčeného přípravkem Kymriah, stále ji nosit s sebou a ukázat ji pracovníkům ve zdravotnictví, které za účelem ošetření vyhledají
- Pacienty a jejich blízké poučte o tom, že by bylo vhodné se nejméně 4 týdny po infuzi zdržovat v blízkosti (tj. do 2 hodin cesty) kvalifikovaného zdravotnického zařízení
- Poučte pacienty a jejich blízké, aby prvních 10 dní docházeli denně na kontrolu možných známek vzniku CRS, neurologických příhod a jiných typů toxicity
- Informujte pacienty a jejich blízké o riziku a příznacích neurologických příhod, které se mohou objevit
- Poučte pacienty a jejich blízké, aby při známkách neurologických příhod kontaktovali ošetřujícího lékaře
- Informujte pacienty a jejich blízké, že je vhodné, aby pacient kvůli riziku vzniku neurologických příhod 8 týdnů po infuzi neřídil dopravní prostředky, nepoužíval stroje a nevykonával činnosti vyžadující zvýšenou pozornost
- Informujte pacienty a jejich blízké o možném riziku vzniku změn nebo poruch vědomí, zmatenosti a záchvatů během osmi týdnů po infuzi
- Informovanost pacienta a jeho blízkých osob by měl zajistit lékař



Informovanost pacientů a jim blízkých osob

Informovanost **pacientů** a jim blízkých osob

Informujte pacienty a jejich blízké o riziku vzniku CRS a neurologických příhod a požádejte je, aby při jejich projevech kontaktovali ošetřujícího lékaře

Pacienti a jejich blízcí by se měli nejméně čtyři týdny po infuzi zdržovat v blízkosti (do dvou hodin cesty) kvalifikovaného zdravotnického zařízení, pokud lékař neurčí jinak

Pacienty a jejich blízké informujte o tom, aby po dobu 3–4 týdnů po infuzi přípravku Kymriah měřili dvakrát denně teplotu pacienta

Pokud dojde ke zvýšení teploty, je nutno ihned kontaktovat ošetřujícího lékaře.

Lékař musí pacientům vydat tři materiály: příbalovou informaci přípravku Kymriah, informační brožuru a kartu pacienta léčeného přípravkem Kymriah

Příbalovou informaci by si měli pacienti/pacientům blízké osoby přečíst a uschovat

Měli by si také přečíst a uschovat informační brožuru, aby měli stále dostupné informace o příznacích neurologických příhod, které vyžadují okamžitou lékařskou péči

Měli by si také prostudovat kartu pacienta léčeného přípravkem Kymriah, stále ji nosit s sebou a ukázat ji pracovníkům ve zdravotnictví, které za účelem ošetření vyhledají

Informovanost pacientů a jim blízkých osob

(pokračování)

Poučte pacienty a jim blízké osoby o tom, že než bude přípravek připraven, možná budou potřebovat překlenovací terapii a léčbu s tím spojených nežádoucích účinků

Upozorněte pacienty a jejich blízké na riziko progresu onemocnění v době přípravy přípravku

Pacient kvůli riziku vzniku neurologických příhod nesmí 8 týdnů po infuzi řídit dopravní prostředky, používat stroje a vykonávat činnosti vyžadující zvýšenou pozornost

Pacienti a jejich blízcí musí být upozorněni na možné riziko vzniku změn nebo poruch vědomí, zmatenosti a záchvatů během osmi týdnů po infuzi

Poučte pacienty a jim blízké osoby o tom, že by pacient neměl darovat krev, orgány, tkáně ani buňky k transplantaci

KYMRIAH:
Registr dat **pacientů** a hlášení
nežádoucích **příhod**

KYMRIAH: Registr dat **pacientů** a hlášení nežádoucích **příhod**

- Lékaři by měli pacientům léčeným přípravkem Kymriah nabídnout zařazení do registrů CAR-T, spravovaných odbornými společnostmi CIBMTR nebo EBMT, aby bylo zajištěno přiměřené sledování bezpečnosti a účinnosti až 15 let po infuzi
- Žádáme pracovníky ve zdravotnictví, aby hlásili nežádoucí účinky přípravku Kymriah společnosti Novartis na adresu [https://psi.novartis.com / farmakovigilance.cz@novartis.com](https://psi.novartis.com/farmakovigilance.cz@novartis.com) nebo telefonicky na čísle +420 800 40 40 50, nebo na adresu Státního ústavu pro kontrolu léčiv farmakovigilance@sukl.cz

CIBMTR, Center for International Blood and Marrow Transplant Research (Výzkumné centrum pro transplantaci krve a kostní dřeně);
EBMT, European Group for Blood and Marrow Transplant (Evropská společnost pro transplantaci krve a kostní dřeně)



Thank you

Verze: 01, Schváleno SÚKL: 04/2019