

**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](http://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](http://www.halmed.hr).**

# SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU – EDUKACIJA BOLESNIKA/NJEGOVATELJA

Potrebno je uručiti bolesniku/njegovatelju

- uputu o lijeku – uputiti ih da ju pročitaju i sačuvaju
- edukacijski letak – vodič - uputiti ih da ga prouče i sačuvaju kao podsjetnik na znakove i simptome CRS-a i neuroloških događaja koji zahtijevaju hitno zbrinjavanje
- karticu s upozorenjima za bolesnika - uputiti ih da ju pročitaju, uvijek nose sa sobom i pokažu liječniku ili medicinskoj sestri pri svakom posjetu liječniku ili odlasku u bolnicu

# SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU – EDUKACIJA BOLESNIKA/NJEGOVATELJA- nastavak

- Podučiti bolesnike/njegovatelje o simptomima i rizicima sindroma otpuštanja citokina i neuroloških događaja te da se odmah jave liječniku u slučaju pojave znakova i simptoma nekog od stanja
- Uputiti ih da mjere temperaturu dvaput dnevno tijekom 3–4 tjedna nakon primjene lijeka i da se u slučaju povišene temperature odmah jave liječniku
- Savjetovati bolesnike/njegovatelje o potencijalnim rizicima od izmijenjene ili smanjene svijesti, smetenosti i epileptičkih napadaja tijekom 8 tjedana nakon primjene lijeka
- Bolesnici/njegovatelji moraju planirati ostati u blizini (na udaljenost od najviše 2 sata) kvalificiranog centra za liječenje najmanje 4 tjedna nakon primjene lijeka, osim ako liječnik ne odredi drugačije
- Uputiti bolesnike/njegovatelje 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

# SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU – EDUKACIJA BOLESNIKA/NJEGOVATELJA- nastavak

- Obavijestiti bolesnike/njegovatelje o mogućoj potrebi za terapijom premošćenja dok se čeka proizvodnja lijeka te o mogućim nuspojavama
- Objasniti bolesnicima/njegovateljima rizike od pogoršanja bolesti tijekom proizvodnje lijeka
- Uputiti bolesnike da se suzdrže od upravljanja vozilima ili strojevima te od sudjelovanja u aktivnostima koje zahtijevaju pozornost 8 tjedana nakon infuzije zbog rizika od neuroloških događaja
- Bolesnike/njegovatelje treba upozoriti da bolesnici liječeni lijekom Kymriah ne smiju donirati krv, organe, tkiva i stanice za transplantaciju

# O lijeku KYMRIAHA

- Lijek Kymriah, poznat i pod nazivom tisagenlecleucel ili CTL019, je imunostanična terapija koja sadrži 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 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.

# Ciljevi edukacijskog programa plana upravljanja rizicima (RMP) za lijek KYMRIAH

- Prije početka liječenja bolesnika lijekom Kymriah zdravstveni radnici koji lijek propisuju, pripremaju ili primjenjuju moraju biti osposobljeni za zbrinjavanje po život opasnih rizika od sindroma otpuštanja citokina i neuroloških događaja.
- Centar za liječenje dužan je osigurati propisnu obuku za odgovarajuće osoblje.
- Zdravstveni radnici prolaze obuku o rizicima CRS-a i neurološkim događajima, o liječenju bolesnika te o edukaciji bolesnika i njegovatelja vezano uz:
  - kada potražiti neposrednu liječničku pomoć
  - moguću potrebu za terapijom premošćenja i povezanim nuspojavama te rizikom od progresije bolesti tijekom proizvodnje lijeka Kymriah
- Zdravstvenim radnicima će biti osiguran Sažetak opisa svojstava lijeka koji je potrebno u cijelosti pročitati.

CRS, *engl. cytokine release syndrome*, sindrom otpuštanja citokina;

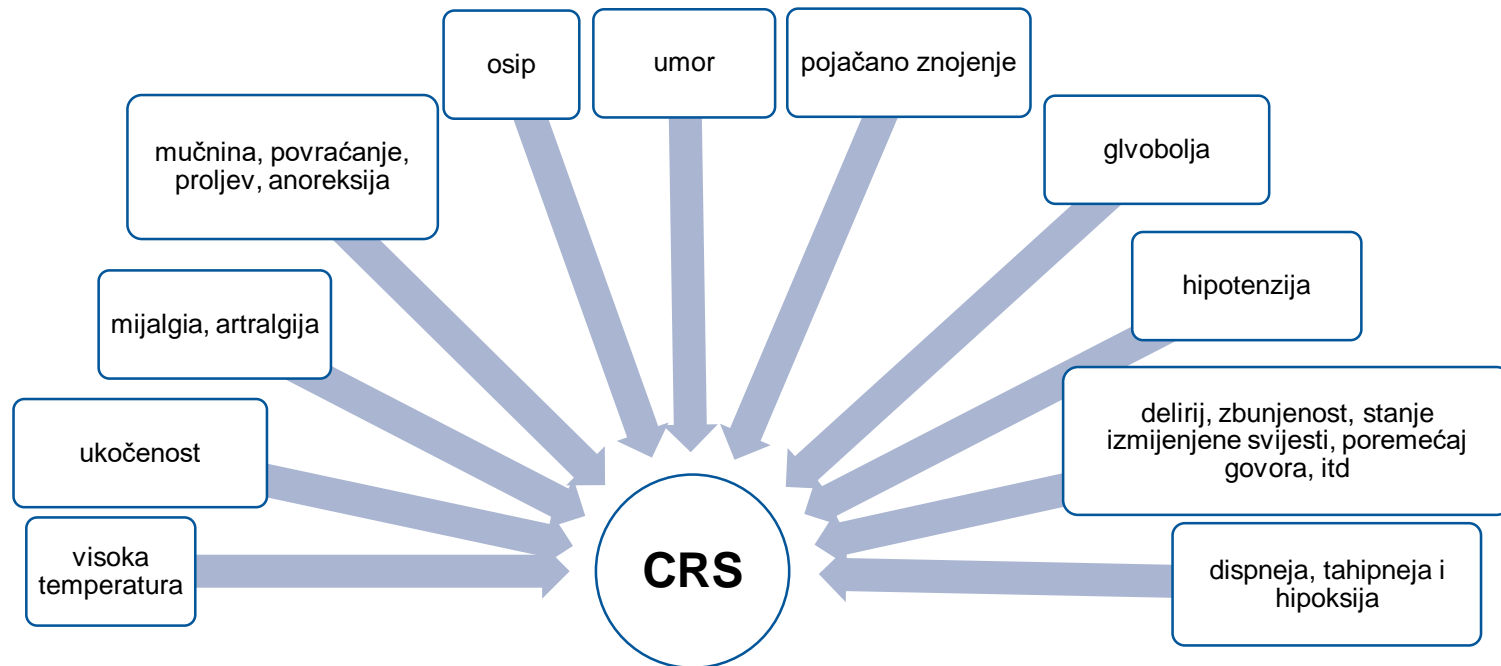
# **Sindrom otpuštanja citokina povezan s primjenom lijeka KYMRIAH**



# Sindrom otpuštanja citokina (CRS)

- Nakon infuzije lijeka Kymriah učestalo je opažen sindrom otpuštanja citokina (engl. *citokine release syndrome*, CRS), uključujući smrtne slučajeve ili događaje opasne po život
- Kod pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika sa relapsnom ili refraktorom (r/r) ALL B-stanica (studija ELIANA): 77 % bolesnika razvilo je CRS bilo kojeg stupnja (sukladno Penn ljestvici), a 47% bolesnika razvilo je CSR 3. ili 4. stupnja
- Kod odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim (r/r) difuznim B velikostaničnim limfomom (DLBCL) (studija JULIET): 58 % bolesnika razvilo je CRS bilo kojeg stupnja (sukladno Penn ljestvici), a 22 % bolesnika razvilo je CRS. 3. ili 4. stupnja
- CRS je ciljna toksičnost povezana s mehanizmom djelovanja lijeka Kymriah
- 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 7 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 <sup>1-5</sup>**

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) [abstract 873].
5. Grupp SA, et al. *Blood*. 2013;122(21) [abstract 67].

# CRS-om izazvana toksičnost organa i povezane nuspojave

Jetrene nuspojave	<ul style="list-style-type: none"><li>• Poremećaj funkcije jetre: povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT) i hiperbilirubinemija</li></ul>
Bubrežne nuspojave	<ul style="list-style-type: none"><li>• Akutna ozljeda bubrega i zatajenje bubrega, može zahtijevati dijalizu</li></ul>
Respiratorne nuspojave	<ul style="list-style-type: none"><li>• Respiratorna insuficijencija, plućni edem, mogu zahtijevati intubaciju i mehaničku ventilaciju</li></ul>
Srčane nuspojave	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tahikardija</li><li>• Zatajenje srca</li></ul>
Nuspojave krvožilnog sustava	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sindrom kapilarnog curenja</li></ul>
Hematopoetske citopenije >28 dana nakon infuzije lijeka Kymriah	<ul style="list-style-type: none"><li>• Leukopenija, neutropenija, trombocitopenija i/ili anemija</li><li>• <b>Napomena:</b> 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 sindrom otpuštanja citokina ne povuče</li></ul>

# CRS-om izazvana toksičnost organa i povezane nuspojave (nastavak)

## Koagulopatija s hipofibrinogenemijom

- Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIC)
- Produljeno protrombinsko vrijeme (PT), produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (PTT), snižen fibrinogen i trombocitopenija
- Može dovesti do krvarenja
- **Napomena:** treba pažljivo pratiti koagulacijske parametre (PT/PTT, fibrinogen i broj trombocita) čak i nakon povlačenja CRS-a. Zamijeniti po potrebi

## 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

# Čimbenici rizika za teški sindrom otpuštanja citokina

## Bolesnici do 25 godina s r/r ALL-om B-stanica

### Tumorsko opterećenje prije infuzije

- Visoko tumorsko opterećenje prije infuzije (više od 50 % blasta u koštanoj srži) i značajno kliničko pogoršanje tumorskog opterećenja nakon kemoterapije za limfocitnu depleciju bili su povezani s teškim CRS-om
- Prije primjene lijeka Kymriah treba nastojati smanjiti i nadzirati tumorsko opterećenje bolesnika

### 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

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

## Odrasli bolesnici s r/r DLBCL-om

- Nije još poznato

# Infuziju lijeka KYMRIAHA je potrebno odgoditi ako bolesnik ima:

Neriješene ozbiljne nuspojave (osobito plućne nuspojave, srčane nuspojave ili hipotenziju) prethodnih kemoterapija

---

Aktivnu nekontroliranu infekciju

---

Aktivnu reakciju presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease*, GVHD)

---

Značajno kliničko pogoršanje tumorskog opterećenja kod leukemije ili limfoma nakon kemoterapije za limfocitnu depleciju

# 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.
- Praćenje znakova i simptoma mogućeg CRS-a, neuroloških događaja i drugih toksičnosti mora uključivati opće sistematske i neurološke preglede, mjerenje temperature, krvnog tlaka i pulsa

# 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 na sljedećim slajdovima
- Potrebno je osigurati odgovarajuće profilaktičko i terapijsko liječenje infekcija
- Evaluirati i liječiti ostale uzroke visoke temperature, hipoksije i hipotenzije (npr. infekcija)
- Bolesnike s medicinski značajnom srčanom disfunkcijom potrebno je zbrinuti prema standardima skrbi za kritične bolesnike te razmotriti mjere kao što je ehokardiografija.



# Zbrinjavanje CRS-a (nastavak)

- Terapija koja se temelji na blokiranju IL 6 kao što je tocilizumab\* primjenjivana je za umjereni ili teški sindrom otpuštanja citokina povezan s lijekom Kymriah te najmanje četiri doze tocilizumaba moraju biti dostupne za primjenu u bolničkom centru prije infuzije lijeka Kymriah
- 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
  - Zamjenske fiziološke doze dopuštene su za adrenalnu insuficijenciju
- Antagonisti faktora nekroze tumora (TNF) ne preporučuju se za zbrinjavanje sindroma otpuštanja citokina povezanog s lijekom Kymriah

\*KYMRIAH se nastavlja ekspanzirati i perzistirati nakon primjene tocilizumaba i kortikosteroida .

# Algoritam zbrinjavanja sindroma otpuštanja citokina kod primjene lijeka KYMRIAH

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

# Algoritam zbrinjavanja sindroma otpuštanja citokina kod primjene lijeka **KYMRIAH** (nastavak)

Težina CRS-a	Zbrinjavanje
<p><b>CRS koji zahtijeva umjerenu do agresivnu intervenciju – jedno ili više od sljedećeg :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Hemodinamska nestabilnost usprkos infuzijskim otopinama i vazopresorskoj potpori</li><li>– Pogoršanje respiratornog distresa, uključujući plućne infiltrate, povećana potrebe za kisikom uključujući visoko protočni kisik i/ili potrebu za mehaničkom ventilacijom</li><li>– Brzo kliničko pogoršanje</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Primijeniti vazopresor u visokoj dozi ili više vazopresora, kisik, mehaničku ventilaciju i/ili drugu suportivnu skrb prema potrebi</li><li>• Primijeniti tocilizumab:<ul style="list-style-type: none"><li>– Bolesnik težine manje od 30 kg: 12 mg/kg intravenski tijekom 1 sata</li><li>– Bolesnik težine <math>\geq 30</math> kg: 8 mg/kg intravenski tijekom 1 sata (maksimalna doza 800 mg)</li></ul></li><li>• Tocilizumab primijeniti isključivo intravenskom infuzijom (supkutana primjena nije odobrena za CRS)</li><li>• Ponoviti tocilizumab prema potrebi u razmaku od najmanje 8 sati ako ne dođe do kliničkog poboljšanja</li><li>• Ako nema odgovora na drugu dozu tocilizumaba, razmotriti treću dozu tocilizumaba ili primijeniti druge mjere za liječenje sindroma otpuštanja citokina</li><li>• Ograničiti na ukupno najviše 4 doze tocilizumaba</li><li>• 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.</li></ul>

# Primjena vazopresora s lijekom KYMRIA<sup>H</sup>

## Definicija vazopresora u visokoj dozi<sup>1,2</sup>

Vazopresor	Doza za ≥ 3 sata
Monoterapija noradrenalinom	≥ 20 µg/min
Monoterapija dopaminom	≥ 10 µg/kg/min
Monoterapija fenilefrinom	≥ 200 µg/min
Monoterapija adrenalinom	≥ 10 µg/min
Ako se uzima vazopresin	Vazopresin + ekvivalent noradrenalina ≥ 10 µg/min (koristeći jednadžbu VASST*)
Ako se uzima kombinacija vazopresora (ne vazopresin)	Ekvivalent noradrenalina ≥ 20 µg/min (koristeći jednadžbu VASST*)

\*Jednadžba vazopresina i ekvivalenta vazopresora u ispitivanju septičkog šoka (VASST): ekvivalentna doza noradrenalina = [noradrenalin (µg/min)] + [dopamin (µg/kg/min) ÷ 2] + [adrenalin (µg/min)] + [fenilefrin (µg/min) ÷ 10]

Definicija vazopresora u visokoj dozi (Lee DW et al. *Blood*. 2014;124(2):188-195.; Lee DW et al. *Blood*. 2015;126(8):1048.

# **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 napadaje, afaziju i poremećaj govora
  - Kod pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s r/r ALL-om B-stanica (studija ELIANA): manifestacije encefalopatije i/ili delirija pojavile su se u 40% bolesnika (13% bilo je 3. ili 4. stupnja) unutar 8 tjedana nakon infuzije lijeka Kymriah
  - Kod bolesnika s r/r DLBCL-om (studija JULIET): manifestacije encefalopatije i/ili delirija pojavile su se u 21% bolesnika (12% 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: 7 dana za ALL B-stanica i DLBCL
  - Medijan vremena do povlačenja: 7 dana za ALL B-stanica i 12 dana za DLBCL
- Neurološki događaji mogu se pojaviti istodobno sa sindromom otpuštanja citokina, nakon povlačenja sindroma otpuštanja citokina ili u odsutnosti sindroma otpuštanja citokina

# Praćenje neuroloških događaja

## (nastavak)

- 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 kvalificiranog centra za liječenje najmanje 4 tjedna nakon infuzije
- Praćenje znakova i simptoma mogućeg CRS-a, neuroloških događaja i drugih toksičnosti mora uključivati opće sistematske i neurološke preglede, mjerenje temperature, krvnog tlaka i pulsa

# 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
- Obrada može uključivati:
  - Temeljiti neurološki pregled uz redovito praćenje
  - Dijagnostičko praćenje za procjenu mogućih sekundarnih uzroka:
    - Snimanje mozga (CT i/ili MRI): da bi se isključilo intrakranijalno krvarenje, relaps bolesti, dokazi koji upućuju na infekciju ili cerebralni edem
    - Lumbalna punkcija radi procjene CSF-a, ako je primjenjivo
    - Kemijsko-laboratorijska ispitivanja
    - EEG



# Procjena i zbrinjavanje neuroloških događaja (nastavak)

- Neurološki događaj koji se pojavi istodobno s CRS-om treba liječiti sukladno algoritmu zbrinjavanja sindroma otpuštanja citokina
- Neurološke događaje treba zbrinjavati ovisno o temeljnoj patofiziologiji te u skladu s lokalnim standardima skrbi
- 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

# **Registar i prijavljivanje nuspojava**

# Registar

- Zdravstveni radnici trebaju bolesnicima ponuditi upis u CAR-T registre koje vode CIBMTR ili EBMT radi adekvatnog praćenja sigurnosti i učinkovitosti, do 15 godina nakon primjene lijeka Kymriah

CIBMTR, Center for International Blood and Marrow Transplant Research; EBMT, European Group for Blood and Marrow Transplantation.

# 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](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.
- Nuspojave na lijek Kymriah mogu se prijaviti i tvrtki Novartis na <https://psi.novartis.com>.

**Hvala**



Novartis Hrvatska d.o.o.  
Radnička cesta 37b  
10000 Zagreb