

18.3.2021

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

Zolgensma ▼ (onasemnogen abeparvovek): tveganje za trombotično mikroangiopatijo

Spoštovani,

v dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) vas želi družba Novartis Gene Therapies EU Limited obvestiti o tveganju za trombotično mikroangiopatijo (TMA) po zdravljenju z zdravilom Zolgensma (onasemnogen abeparvovek).

Povzetek

- **Pri bolnikih s spinalno mišično atrofijo (SMA), ki so bili zdravljeni z onasemnogen abeparvovekom, so poročali o pojavu trombotične mikroangiopatije (TMA), zlasti v prvih tednih po zdravljenju.**
- **Trombotična mikroangiopatija je akutna in življenje ogrožajoča bolezen, ki jo klinično zaznamujejo trombocitopenija, hemolitična anemija in akutna okvara ledvic.**
- **Poleg trenutno priporočenih izhodiščnih laboratorijskih testiranj je zdaj pred odmerjanjem onasemnogen abeparvoveka treba določiti še vrednost kreatinina in kompletno krvno sliko (vključno z vrednostjo hemoglobina in številom trombocitov).**
- **Število trombocitov je treba natančno spremljati v prvem tednu po prejemu infuzije in redno tudi kasneje. V primeru trombocitopenije je potrebno nadaljnje vrednotenje, ki vključuje diagnostične preiskave za odkrivanje hemolitične anemije in okvare ledvic.**
- **Če ima bolnik znake, simptome ali laboratorijske izvide, ki kažejo na trombotično mikroangiopatijo, je potreben posvet s specialistom in multidisciplinarni pristop ter takojšnje zdravljenje trombotične mikroangiopatije, kot je klinično indicirano.**
- **Negovalce je treba seznaniti o znakih in simptomih trombotične mikroangiopatije (kot so podplutbe, napad s krči, oligurija) in jim naročiti, naj poiščejo nujno medicinsko pomoč, če se pojavijo taki simptomi.**

Dodatne informacije glede varnosti

Zdravilo Zolgensma (onasemnogen abeparvovek) je indicirano za zdravljenje spinalne mišične atrofije. Do zdaj je bilo zdravilu skupaj izpostavljeno kumulativno 800 bolnikov.

Trombotična mikroangiopatija predstavlja skupino raznolikih bolezenskih stanj, ki vključujejo hemolitično-uremični sindrom (HUS) in trombotično trombocitopenično purpuro (TTP). Incidenca trombotične mikroangiopatije pri otrocih v celoti je ocenjena na le nekaj primerov na milijon otrok na leto.

Diagnozo trombotične mikroangiopatije je mogoče postaviti na osnovi prisotnosti trombocitopenije, hemolitične anemije in akutne okvare ledvic, razvije pa se zaradi motenega uravnavanja in/ali prekomerne aktivacije alternativne poti komplementa. Etiološko je bolezen lahko prirojena ali pridobljena. Trombotično mikroangiopatijo je mogoče zdraviti in ob pravočasnem in ustreznem ukrepanju lahko povsem izzveni. Zato je visoka ozaveščenost glede trombotične mikroangiopatije, ki se lahko pojavi pri bolnikih, ki prejmejo onasemnogen abeparvovek, zelo pomembna.

Do zdaj so po zdravljenju z onasemnogen abeparvovekom poročali o skupaj petih potrjenih primerih trombotične mikroangiopatije pri bolnikih v starosti od 4 do 23 mesecev izmed približno osemsto zdravljenih bolnikov.

V teh petih primerih se je trombotična mikroangiopatija razvila v 6-11 dneh po prejemu infuzije onasemnogen abeparvoveka. Klinična slika je vključevala bruhanje, hipertenzijo, oligurijo oziroma anurijo in/ali edeme. Laboratorijski izvidi so kazali trombocitopenijo, zvišane vrednosti kreatinina v serumu, proteinurijo in/ali hematurijo ter hemolitično anemijo (znižano vrednost hemoglobina s shistocitozo v razmazu periferne krvi). Dva od bolnikov sta prebolevala tudi okužbo in oba sta bila malo pred tem cepljena (v času 2-3 tedne po odmerjanju onasemnogen abeparvoveka). Informacije o tem, kako je treba prilagoditi prejemanje cepiv pri zdravljenju z zdravilom Zolgensma, so navedene v informacijah o zdravilu.

V akutni fazi so se vsi bolniki dobro odzvali na zdravljenje, ki je vključevalo plazmaferezo, uporabo sistemskih kortikosteroidov, transfuzije in podporno oskrbo. Dva bolnika sta prejela nadomestno ledvično zdravljenje (hemodializo ali hemofiltracijo). Na žalost je en bolnik, ki je potreboval nadomestno ledvično zdravljenje (hemofiltracijo), 6 tednov po dogodku umrl.

Informacije o zdravilu za onasemnogen abeparvovek bodo dopolnjene tako, da bodo odražale tveganje za trombotično mikroangiopatijo in vključevale navodila za spremljanje, z namenom pravočasnega odkrivanja trombotične mikroangiopatije, ter navodilo za opozarjanje negovalcev, da morajo poiskati nujno medicinsko pomoč, če se pojavijo znaki in simptomi trombotične mikroangiopatije.

Poziv k poročanju o domnevnih neželenih učinkih

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z biološkim zdravilom Zolgensma, poročate v skladu s Pravilnikom o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 57/14 in 27/17), na način, kot je objavljeno na spletni strani www.jazmp.si.

Izpolnjen obrazec o domnevnem neželenem učinku zdravila pošljite nacionalnemu centru za farmakovigilanco na naslov Javna agencija Republike Slovenije za zdravila

in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, faks +386 (0)8 2000 510 ali na elektronski naslov h-farmakovigilanca@jazmp.si.

Zdravilo Zolgensma je biološko zdravilo. Za zagotavljanje sledljivosti zdravila je pomembno v kartoteki bolnika zabeležiti lastniško ime in številko serije zdravila, ki ga bolnik prejme, prav tako tudi na obrazcu v primeru poročanja o domnevnih neželenih učinkih zdravila.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti, kar označuje navzdol obrnjen črn trikotnik. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Sami lahko k temu prispevate s poročanjem o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila.

Kontaktne podatke družbe

Novartis Pharma Services Inc.

Podružnica v Sloveniji

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Telefon: +386 (0)1 300 7550

Faks: +386 (0)1 300 7595

S spoštovanjem,

Krzysztof Nojszewski

Direktor podružnice v Sloveniji

Reference

Bérangère S, Joly X, Long Zheng, et al (2018). Understanding thrombotic microangiopathies in children. *Intensive Care Med.*, Sep;44(9):1536–1538.

Chand DH, Zaidman C, Arya K, Millner R, Farrar MA, Mackie FE, Goedeker NL, Dharnidharka VR, Dandamudi R, Reyna SP. Thrombotic Microangiopathy Following Onasemnogene Apeparvovec for Spinal Muscular Atrophy: A Case Series. *J Pediatr.* 2020 Nov 28:S0022-3476(20)31466-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.11.054. Epub ahead of print. PMID: 33259859.

Kaplan BS, Ruebner RL, Spinale JM, et al. Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Intractable Rare Dis Res.* 2014;3(2):34–45.

Joly BS, Zheng XL, Veyradier A. Understanding thrombotic microangiopathies in children. *Intensive Care Med.* 2018;44(9):1536–1538.

Wijngaarde CA, Huisman A, Wadman RI, et al. Abnormal coagulation parameters are a common non-neuromuscular feature in patients with spinal muscular atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020; 91(2):212–214.