

16.2.2023

## **Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce**

### **Zolgensma ▼ (onasemnogen abeparvovek): smrtni primeri akutne odpovedi jeter**

Spoštovani,

V dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) vas želi družba Novartis obvestiti o naslednjem:

#### **Povzetek**

- **Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z onasemnogen abeparvovekom, so poročali o smrtnih primerih akutne odpovedi jeter.**
- **Delovanje jeter je treba spremljati pred začetkom zdravljenja in nato v rednih intervalih še najmanj 3 mesece po infuziji zdravila.**
- **Bolnike, pri katerih pride do poslabšanja izvidov testov jetrne funkcije in/ali pojava znakov ali simptomov akutne bolezni jeter, je treba takoj pregledati.**
- **Če se bolniki na kortikosteroide ne odzovejo ustrezno, se je treba posvetovati s pediatrom gastroenterologom ali hepatologom in pretehtati možnost prilagoditve režima odmerjanja kortikosteroidov.**
- **Postopno zmanjševanje odmerjanja kortikosteroidov pride v poštev šele po tem, ko so jetrni testi brez posebnosti (klinični pregled in raven skupnega bilirubina brez odstopanj od normale ter vrednosti ALT in AST pod 2-kratnikom zgornje meje normalnih vrednosti).**
- **Starše ali skrbnike otrok je treba obvestiti o resnem tveganju za poškodbo jeter in o potrebi po rednem spremljanju jetrne funkcije.**

#### **Dodatne informacije glede varnosti in priporočila**

Zdravilo Zolgensma (onasemnogen abeparvovek) je indicirano za zdravljenje bolnikov s spinalno mišično atrofijo (SMA). Skupna kumulativna izpostavljenost zdravilu do zdaj dosega približno 3000 bolnikov.

Hepatotoksičnost, o kateri poročajo pri uporabi onasemnogen abeparvoveka, se pogosto kaže kot nenormalno delovanje jeter, kot je na primer zvišanje ravni aminotransferaz

(AST, ALT). Poročali pa so tudi o resni akutni poškodbi jeter in akutni odpovedi jeter, vključno s smrtnimi primeri.

Osnovni mehanizem je verjetno povezan s prirojenim in/ali pridobljenim imunskim odzivom na vektor. Iz tega razloga sta priporočena preventivni režim odmerjanja kortikosteroidov in spremljanje jetrne funkcije pred začetkom zdravljenja in nato v rednih intervalih še najmanj 3 mesece po infuziji onasemnogen abeparvoveka. To vključuje spremljanje enkrat na teden v prvem mesecu zdravljenja in v celotnem obdobju postopnega zmanjševanja odmerjanja kortikosteroidov, nato pa enkrat na dva tedna v mesecu, ki sledi, oziroma bolj pogosto, če je klinično indicirano.

Bolnike z znaki ali simptomi jetrne okvare je treba takoj pregledati in oceniti možnost poškodbe jeter. Če se bolniki na kortikosteroide ne odzovejo ustrezno, se je treba posvetovati s pediatrom gastroenterologom ali hepatologom. Pretehtati je treba možnost prilagoditve režima odmerjanja kortikosteroidov, kar vključuje podaljšanje zdravljenja in/ali povečanje odmerka ali bolj postopno zmanjševanje odmerka kortikosteroidov z namenom obvladovanja hepatotoksičnosti.

Nedavno so poročali o dveh smrtnih primerih akutne odpovedi jeter pri bolnikih s spinalno mišično atrofijo, zdravljenih z onasemnogen abeparvovekom, starih 4 oziroma 28 mesecev. Klinične značilnosti, ki so bile skupne obema primeroma:

- Začetni znak poškodbe jeter je bilo asimptomatsko zvišanje ravni jetrnih aminotransferaz v prvem tednu oziroma prvih dveh tednih po prejemu infuzije onasemnogen abeparvoveka, kar so zdravili s povečanjem odmerka prednizolona.
- Klinična slika hepatotoksičnosti je vključevala bruhanje, šibkost in drugo zvišanje ravni jetrnih aminotransferaz, kar so opazili med 5. in 6. tednom po prejemu infuzije onasemnogen abeparvoveka in približno 1-2 tedna po začetku postopnega zmanjševanja odmerka prednizolona.
- Sledilo je hitro poslabšanje delovanja jeter ter napredovanje v hepatično encefalopatijo in večorgansko odpoved. Do smrti je prišlo 6-7 tednov po prejemu infuzije onasemnogen abeparvoveka, v obdobju postopnega zmanjševanja odmerka kortikosteroida.

Informacije o zdravilu bodo posodobljene tako, da bo besedilo odražalo zgoraj navedene informacije.

## **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih**

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravilom za napredno zdravljenje Zolgensma, poročate Nacionalnemu centru za farmakovigilanco prek spletnega obrazca ali na drug način naveden na spletni strani JAZMP ([www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/](http://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/)).

Za zagotavljanje sledljivosti zdravila je pomembno, da pri izpolnjevanju obrazca o domnevnih neželenih učinkih zdravila navedete številko serije zdravila za napredno zdravljenje.

▼ 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,

Nataša Vresk Čačić, mag. farm.  
Vodja oddelka za medicinske zadeve  
Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji