

16.02.2023 r.

## **Onasemnogen abeparwovek, ZOLGENSMA – Śmiertelne przypadki ostrej niewydolności wątroby**

Szanowni Państwo,

Firma Novartis w porozumieniu z Europejską Agencją Leków i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych pragnie przekazać Państwu następujące informacje:

### **Podsumowanie**

- **U pacjentów leczonych onasemnogenem abeparwovek zgłaszano śmiertelne przypadki ostrej niewydolności wątroby.**
- **Należy monitorować czynność wątroby przed leczeniem i w regularnych odstępach przez co najmniej 3 miesiące po infuzji.**
- **Należy niezwłocznie ocenić stan pacjentów, u których doszło do pogorszenia wyników badań czynności wątroby i (lub) wystąpiły przedmiotowe lub podmiotowe objawy ostrego przebiegu choroby.**
- **Jeśli u pacjentów nie wystąpi wystarczająca odpowiedź na kortykosteroidy, należy skonsultować się z gastroenterologiem lub hepatologiem dziecięcym i rozważyć dostosowanie schematu leczenia kortykosteroidami.**
- **Nie należy zmniejszać dawki kortykosteroidów do czasu, gdy wyniki badań czynności wątroby będą w normie (prawidłowy wynik badania fizykalnego, stężenie bilirubiny całkowitej oraz aktywność AIAT i AspAT poniżej  $2 \times$  GGN).**
- **Należy poinformować opiekunów o poważnym ryzyku uszkodzenia wątroby i potrzebie okresowej kontroli czynności wątroby.**

### **Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa**

Produkt leczniczy Zolgensma (onasemnogen abeparwovek) jest wskazany do stosowania w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, SMA). Dotychczas całkowita łączna ekspozycja na lek wynosi około 3 000 pacjentów.

Hepatotoksyczność zgłaszana po zastosowaniu onasemnogenu abeparwovek często objawia się nieprawidłową czynnością wątroby w postaci zwiększonej aktywności transaminaz (AspAT, AIAT). Zgłaszano jednak występowanie ostrego ciężkiego uszkodzenia wątroby lub ostrej niewydolności wątroby, w tym przypadków śmiertelnych.

Mechanizm leżący u podstaw tych zaburzeń ma prawdopodobnie związek z wrodzoną i (lub) nabytą odpowiedzią immunologiczną na wektor. Dlatego zaleca się profilaktyczne

stosowanie kortykosteroidów oraz monitorowanie czynności wątroby przed podaniem leku i regularnie przez co najmniej 3 miesiące po infuzji onasemnogenu abeparwówek. Postępowanie to obejmuje cotygodniowe monitorowanie czynności wątroby w pierwszym miesiącu po infuzji i przez cały czas stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidu, następnie co dwa tygodnie przez kolejny miesiąc, a w pozostałym okresie - w zależności od wskazań klinicznych.

Pacjenci z przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami sugerującymi zaburzenia czynności wątroby powinni zostać niezwłocznie zbadani w kierunku uszkodzenia wątroby. Jeśli u pacjentów nie wystąpi wystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami, należy skonsultować się z gastroenterologiem lub hepatologiem dziecięcym. Należy rozważyć dostosowanie schematu leczenia kortykosteroidami, w tym dłuższy czas trwania leczenia i (lub) zwiększenie dawki lub wydłużone w czasie, stopniowe odstawianie kortykosteroidu w ramach postępowania z hepatotoksycznością.

W ostatnim czasie zgłoszono dwa śmiertelne przypadki ostrej niewydolności wątroby u pacjentów z SMA leczonych onasemnogenem abeparwówek, w wieku 4 i 28 miesięcy. Poniżej podsumowano charakterystykę kliniczną wspólną dla tych dwóch przypadków:

- Pierwszą oznaką uszkodzenia wątroby było bezobjawowe zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych, które wystąpiło w ciągu pierwszych 1-2 tygodni po infuzji onasemnogenu abeparwówek; zastosowano zwiększenie dawki prednizolonu.
- Do klinicznych objawów hepatotoksyczności należały wymioty, osłabienie i drugie zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych. Objawy te obserwowano od 5 do 6 tygodni po infuzji onasemnogenu abeparwówek i około 1-2 tygodni po rozpoczęciu stopniowego zmniejszania dawki prednizolonu.
- Następnie doszło do szybkiego pogorszenia czynności wątroby i dalszej progresji prowadzącej do encefalopatii wątrobowej i niewydolności wielonarządowej. Zgon nastąpił po 6-7 tygodniach od infuzji onasemnogenu abeparwówek, w okresie stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidu.

Druki informacyjne onasemnogenu abeparwówek są obecnie aktualizowane, aby uwzględniały podane wyżej informacje.

## **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Zolgensma zgodnie z zasadami zgłaszania działań niepożądanych za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C  
02-222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

lub bezpośrednio do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego – firmy Novartis korzystając z następujących danych kontaktowych:

Novartis Poland Sp. z o.o.  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa  
Dział ds. Bezpieczeństwa Pacjentów  
Tel.: +48 22 375 48 80  
Faks: +48 22 375 47 50  
e-mail: [zdarzenia.niepozadane@novartis.com](mailto:zdarzenia.niepozadane@novartis.com)

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podanego produktu.

▼ Produkt leczniczy Zolgensma będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego są proszone o jak najszybsze zgłaszanie wszelkich podejrzewanych działań niepożądanych

#### **Dane kontaktowe podmiotu odpowiedzialnego**

W przypadku dalszych pytań lub potrzeby uzyskania dodatkowych informacji, prosimy o kontakt z firmą Novartis korzystając z następujących danych kontaktowych:

Novartis Poland Sp. z o.o.  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa

Dyrektor Medyczny  
Piotr Czerkies