

הנדון: עדכון עלוני תכשיר Zolgensma suspension

חברת תרומד בע"מ מבקשת ליידע על עדכון העלונים לרופא ולצרכן לתכשיר שבנדון.

התוויה רשומה:

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec-xioi) is an adeno-associated virus vector-based gene therapy indicated for the treatment of pediatric patients less than 2 years of age with spinal muscular atrophy (SMA) with bi-allelic mutations in the survival motor neuron 1 (SMN1) gene.

Limitation of Use:

- The safety and effectiveness of repeat administration of ZOLGENSMA have not been evaluate.
- The use of ZOLGENSMA in patients with advanced SMA (e.g., complete paralysis of limbs, permanent ventilator-dependence) has not been evaluated.

ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC 2 x 10¹³ / 1 ML

חומר פעיל :

בהודעה זו מצוינים העדכונים המהותיים בלבד (טקסט עם קו תחתי מציין טקסט שהוסף לעלון ואילו טקסט עם קו חוצה מסמן טקסט שהורד מהעלון). נא לעיין בעלונים המצורפים להודעה זו המכילים את כלל העדכונים.

עלון רופא

WARNING: ACUTE SERIOUS LIVER INJURY AND ACUTE LIVER FAILURE

- Acute serious liver injury, acute liver failure, and elevated aminotransferases can occur with ZOLGENSMA. (see *Warning and Precautions* (5.1))
- *Patients with pre-existing liver impairment may be at higher risk. (see Warnings and Precautions (5.1))*
- Prior to infusion, assess liver function of all patients by clinical examination and laboratory testing (e.g., hepatic aminotransferases [aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT)], total bilirubin, and prothrombin time). Administer systemic corticosteroid to all patients before and after ZOLGENSMA infusion. Continue to monitor liver function for at least 3 months after infusion (see *Dosage and Administration* (2.1) (2.3).)

5.1 Acute Serious Liver Injury and, Acute Liver Failure or Elevated Aminotransferases

~~Acute serious liver injury can occur with ZOLGENSMA. Prior to ZOLGENSMA infusion, a patient with infantile-onset SMA had elevated AST and ALT of unknown etiology (gamma-glutamyl transferase (GGT), total bilirubin and prothrombin time were normal). The patient was treated under an expanded access program in the United States. The patient received corticosteroids equivalent to oral prednisolone at 1 mg/kg/day for approximately 30 days, followed by a 14-day taper. Approximately 7 weeks after receiving ZOLGENSMA, the patient became jaundiced. Laboratory testing was consistent with acute serious liver injury, with AST level approximately 80 x ULN and ALT level approximately 45 x~~

ULN, total bilirubin approximately 4 × ULN, and plasma prothrombin time approximately 4 × ULN. Liver biopsy showed acute massive degeneration of hepatocytes, and massive mixed inflammatory infiltrate (primarily CD8 positive T lymphocytes). The patient recovered to baseline status after treatment with corticosteroids.

Administration of ZOLGENSMA may result in aminotransferase elevations. Two (2/44) patients in clinical trials had increased AST and ALT levels up to 48 × ULN after ZOLGENSMA infusion. These patients, who were otherwise asymptomatic with normal total bilirubin, were managed with systemic corticosteroids, and the abnormalities resolved without clinical sequelae.

Acute serious liver injury, acute liver failure and elevated aminotransferases can occur with ZOLGENSMA. Hepatotoxicity (which may be immune-mediated), generally manifested as elevated ALT and/or AST levels and at times as acute serious liver injury or acute liver failure, has been reported with ZOLGENSMA use [see Adverse Reactions (6)]. In order to mitigate potential aminotransferase elevations, administer systemic corticosteroid to all patients before and after ZOLGENSMA infusion. Immune-mediated hepatotoxicity may require adjustment of the corticosteroid treatment regimen, including longer duration, increased dose, or prolongation of the corticosteroid taper [see Dosage and Administration (2.1)].

Patients with preexisting liver impairment or acute hepatic viral infection may be at higher risk of acute serious liver injury/acute liver failure. Patients with ALT, AST, or total bilirubin levels (except due to neonatal jaundice) > 2 × ULN have not been studied in clinical trials with ZOLGENSMA. The risks and benefits of infusion with ZOLGENSMA in patients with preexisting liver impairment should be weighed carefully against the risks of not treating the patient.

Although in the clinical trials and in postmarketing experience, asymptomatic aminotransferase elevations were very commonly reported [see Adverse Reactions (6.1)], in the managed access program and in the postmarketing setting, cases of acute serious liver injury and acute liver failure have been reported. Some patients have experienced elevations in ALT and AST > 20 × ULN, prolonged prothrombin time and have been symptomatic (e.g., vomiting, jaundice), which resolved with the use of prednisolone, sometimes requiring prolonged duration and/or a higher dose. If acute serious liver injury or acute liver failure is suspected, consult a pediatric gastroenterologist or hepatologist.

5.2 Thrombocytopenia

Transient decreases in platelet counts, some of which met the criteria for thrombocytopenia, were typically observed at different time points within the first two weeks after ZOLGENSMA infusion.

...

5.4 Elevated Troponin-I

~~Transient increases~~ Increases in cardiac troponin-I levels (up to 0.176 mcg /L) were observed following ZOLGENSMA infusion in clinical trials. The clinical importance of these findings is not known. However, cardiac toxicity was observed in animal studies [see Nonclinical Toxicology (13.2)]. Monitor troponin-I before ZOLGENSMA infusion and on a regular basis for at least 3 months afterwards (weekly for the first month, and then monthly for the second and third months until troponin-I level returns to baseline). Consider consultation with a cardiologist, if troponin elevations are accompanied by clinical signs or

symptoms (e.g., heart rate changes, cyanosis, tachypnea and respiratory distress) [see Dosage and Administration (2.3)].

...

6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of ZOLGENSMA. Because these reactions are reported voluntarily, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Blood and Lymphatic System Disorders: thrombotic microangiopathy [see Warnings and Precautions (5.3)], thrombocytopenia [see Warnings and Precautions (5.2)].

Hepatobiliary Disorders: acute liver failure, acute liver injury [see Warnings and Precautions (5.1)].

General Disorders and Administration Site Conditions: pyrexia

Investigations: troponin increased [see Warnings and Precautions (5.4)]

...

8.6 Hepatic Impairment

One patient who received ZOLGENSMA developed therapy should be carefully considered in patients with liver impairment. Cases of acute serious liver injury; that patient had elevated aminotransferase levels prior to and acute liver failure have been reported with ZOLGENSMA infusion in patients with preexisting liver abnormalities. In clinical trials, elevation of aminotransferases was observed in patients following ZOLGENSMA infusion [see Warnings and Precautions (5.1)].

עלון צרכן

...

אזהרה: פגיעה כבדית חמורה, כשל כבדי או עלייה באנזימי כבד התרופה עלולה לגרום לעלייה ברמות של אנזימי כבד, וכתוצאה מכך ייתכן נזק חמור לכבד או כשל כבדי. מטופלים עם ליקוי קיים בתפקוד הכבד עשויים להיות בסיכון מוגבר. לפני הזרקת התרופה יש לבצע בדיקת תפקודי כבד.

...

2. לפני השימוש בתרופה

...

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

פגיעה כבדית חמורה

התרופה עלולה לגרום לעלייה ברמות של אנזימי כבד, וכתוצאה מכך ייתכן נזק חמור לכבד או כשל כבדי. מטופלים עם ליקוי קיים בתפקוד הכבד עשויים להיות בסיכון מוגבר. לפני הזרקת התרופה יש לבצע בדיקת תפקודי כבד.

מסיבה זו יש לתת למטופל תרופה סטרואידית בבליעה החל מיום לפני הטיפול בזולג'נסמה, ובמשך 30 יום נוספים לפחות לאחר מתן הטיפול החד-פעמי. לאחר הטיפול, המטופל יעבור סדרת בדיקות דם שגרתיות בכדי לנטר את תפקודי הכבד. יש לנטר תפקודי הכבד לפחות 3 חודשים לאחר מתן הטיפול.

יש ליידיע את הרופא המטפל במקרים של גוון עור או עיניים צהבהב, כאשר המטופל מפספס מנת סטרואידים או כאשר הוא מקיא אותה או אם המטופל חווה ירידה בעירנות.

מחלות נשימתיות זיהומיות (כגון צינון, שפעת, דלקת סמפונות – ברונכיוליטיס, דלקת באוזן תיכונה, דלקת קיבה ומעי) לפני או אחרי הטיפול בזולג'נסמה עלולות להוביל לסיבוכים חמורים. יש לשים לב לסימנים אפשריים למחלות אלו כגון שיעול, חרחורים, התעטשויות, נזלת, כאבי גרון או חום. יש ליידיע את הרופא המטפל מיד במקרים של הופעת הסימנים-תסמינים המצביעים על לזיהום אפשרי בווירוס נשימתי.

....

רמות טרופונין-I (חלבון הקשור לפעילות הלב)
תתכן עלייה חריגה ברמות בדם של חלבון זה. לכן בדיקה לרמת החלבון תתבצע כל שבוע בחודש הראשון לאחר הטיפול ולאחר
מכן פעם בחודש, בחודש השני והשלישי, עד שהרמות חוזרות לנורמה.

...

4. תופעות לוואי

...

תופעות לוואי שדווחו לאחר שיווק (שכיחות אינה ידועה)
כשל כבדי, פגיעה כבדית חמורה, חום, עלייה ברמת החלבון טרופונין, תרומבוציטופניה (רמה נמוכה של טסיות),
מיקרואנגיופתיה טרומבוטית

העלונים המעודכנים נשלח לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים ע"י פניה לחברת
תרומד בע"מ בטל: 09-8780111, info@truemed.co.il

בברכה
תרומד בע"מ