

עדכון עלוני התכשירZOLGENSMA, suspension for infusion, I.Vזולג'נסמה, תרחיף לעירוני תוך-וריד

חברת נוברטיס ישראל בע"מ מבקשת להודיע על עדכון בעלון לצרכן ועלון לרופא של התכשירים שבנדון. העלונים לרופא ולצרכן עודכנו בספטמבר 2022. בהודעה מפורטים העדכונים המהווים עדכון במידע בטיחותי בלבד. למידע מלא יש לעיין בעלוני התכשיר. העלונים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לבעל הרישום: נוברטיס ישראל בע"מ, תוצרת הארץ 6, ת"ד 7126, תל אביב

התווית התכשיר:

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.

Limitations of Use

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

חומר פעיל:

Onasemnogene abeparvovec 2.0×10^{13} vg/mL

עדכון בעלון לרופא

העדכונים המהווים עדכון במידע בטיחותי מודגשים **בצהוב**

....

WARNING: ACUTE SERIOUS LIVER INJURY AND ACUTE LIVER FAILURE

- Acute serious liver injury, acute liver failure, and elevated aminotransferases can occur with ZOLGENSMA. **Cases of acute liver failure with fatal outcomes have been reported** [see Warning and Precautions (5.1)]
- Patients with preexisting 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. Administer systemic corticosteroid to all patients before and after ZOLGENSMA infusion. Continue to monitor liver function for at least 3 months after infusion, **and at other times as clinically indicated.** [see Dosage and Administration (2.1, 2.3)].

Novartis Israel Ltd.

P.O.Box 7126, 6 Tozeret Haaretz street, Tel Aviv
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס ישראל בע"מ.

תוצרת הארץ 6, ת"ד 7126, תל אביב
טלפון: 03-9201111 פקס: 03-922-9331

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For single-dose intravenous infusion only.

2.1 Dose and Administration

....

Follow the steps below for infusion:

1. Place a primary catheter into a vein (generally a peripheral vein in the arm or leg). Insertion of a back-up catheter is recommended.
2. Program syringe pump for saline priming, or prime tubing manually with saline.
3. Administer ZOLGENSMA as a slow infusion over 60 minutes. **DO NOT INFUSE AS AN INTRAVENOUS PUSH OR BOLUS.**
4. Flush line with saline following completion of infusion.
 - Monitor liver function by clinical examination and by laboratory testing on a regular basis, **and at other times as clinically indicated** [see *Dosage and Administration* (2.3)].
 - At the end of the 30-day period of systemic corticosteroid treatment, check liver status clinically and by assessing ALT, AST, total bilirubin, and prothrombin time.
 - **Promptly clinically assess and closely monitor patients with worsening liver function test results and/or signs or symptoms of acute illness (e.g., vomiting, deterioration in health)** [see *Warnings and Precautions* (5.1)].
 - For patients with unremarkable findings (normal clinical exam, total bilirubin, and prothrombin time, and ALT and AST levels below 2 × upper limit of normal (ULN)): Taper the corticosteroid dose **gradually** over the next 28 days. **Do not stop systemic corticosteroids abruptly** [see *Warnings and Precautions* (5.1)].
 - If liver function abnormalities persist, continue systemic corticosteroids (equivalent to oral prednisolone at 1 mg/kg/day) until AST and ALT values are both below 2 × ULN and all other assessments return to normal range, and then taper the corticosteroid dose **gradually** over the next 28 days or longer if needed. **Do not stop systemic corticosteroids abruptly** [see *Warnings and Precautions* (5.1)].
 - If liver function abnormalities continue to persist $\geq 2 \times$ ULN after the 30-day period of systemic corticosteroids, **promptly consult a pediatric gastroenterologist or hepatologist** [see *Warnings and Precautions* (5.1)].
 - **If oral corticosteroid therapy is not tolerated, consider intravenous corticosteroids as clinically indicated** [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

2.3 Laboratory Testing and Monitoring to Assess Safety

Perform baseline anti-AAV9 antibody testing prior to ZOLGENSMA infusion. Retesting may be performed if anti-AAV9 antibody titers are reported as >1:50 [see *Dosage and Administration* (2.1)].

Conduct the following tests at baseline and as directed below [see *Warnings and Precautions* (5.1, 5.2, 5.4)]:

- Liver function (clinical exam, AST, ALT, total bilirubin, albumin, prothrombin time, partial thromboplastin time [PTT], and international normalized ratio [INR]) at baseline. Monitor liver function (AST, ALT, total bilirubin, prothrombin time) weekly for the month after ZOLGENSMA infusion and during the corticosteroid taper period. If the patient is clinically stable with unremarkable findings (normal clinical exam, total bilirubin, and prothrombin results, and ALT and AST levels below $2 \times$ ULN) at the end of the corticosteroid taper period, continue to monitor liver function every other week for another month.

....

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

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

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. Acute serious liver injury and acute liver failure, including fatal cases have 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) $> 2 \times$ ULN have not been studied in clinical trials with ZOLGENSMA. The risks and benefits of ZOLGENSMA therapy should be carefully considered in patients with preexisting liver impairment.

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, some fatal, have been reported. Some patients have experienced elevations in ALT and AST $> 20 \times$ ULN, prolonged prothrombin time and have been symptomatic (e.g., vomiting, jaundice), which required the use of corticosteroids, sometimes with prolonged duration and/or a higher dose. If acute serious liver injury or acute liver failure is suspected, promptly consult a pediatric gastroenterologist or hepatologist.

Prior to ZOLGENSMA infusion, assess liver function by clinical examination and laboratory testing (hepatic aminotransferases [AST and ALT], total bilirubin level, albumin, prothrombin time, PTT, and INR). Continue to monitor liver function (AST, ALT, total bilirubin, prothrombin time) for at least 3 months after ZOLGENSMA infusion, and at other times as clinically indicated.

Promptly clinically assess and closely monitor patients with worsening liver function test results and/or signs or symptoms of acute illness (e.g., vomiting, deterioration in health). In case hepatic injury is suspected, further testing of albumin, PTT, and INR is recommended.

Monitor liver function weekly for the month after ZOLGENSMA infusion and during the corticosteroid taper period. If the patient is clinically stable with unremarkable findings at the end of the corticosteroid taper period, continue to monitor liver function every other week for another month. [see *Dosage and Administration* (2.3)].

....

6 ADVERSE REACTIONS

....

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 (including fatal cases), 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)]

....

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

....

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In toxicology studies conducted in neonatal mice, dose-dependent cardiac and hepatic toxicities were observed following intravenous administration of Onasemnogene abeparvovec. Onasemnogene abeparvovec-related findings in the myocardium, at doses of 7.9×10^{13} vg/kg and higher, included slight to mild mononuclear cell inflammation accompanied by edema, slight to mild fibrosis, and scattered myocardial cell degeneration/regeneration. Additional cardiac findings at dose levels of 1.5×10^{14} vg/kg and higher included minimal to moderate atrial thrombosis and

slight to marked atrial dilation. Liver findings included hepatocellular hypertrophy, Kupffer cell activation, perinuclear vacuolation, and scattered hepatocellular necrosis. Target organ toxicity in the heart and liver was associated with mortality in mice at dose levels of 2.4×10^{14} vg/kg and above, approximately 2.2-fold higher than the recommended clinical dose level.

In a 6-month toxicology study conducted in juvenile non-human primates, single intravenous administration of onasemnogene abeparvovec at the recommended clinical dose level of 1.1×10^{14} vg/kg, with or without corticosteroid treatment, resulted in microscopic findings in the dorsal root ganglia (DRG), trigeminal ganglia (TG), spinal cord, brainstem, and liver. At 6 weeks post-administration, microscopic findings included minimal to slight mononuclear cell inflammation and neuronal degeneration in the DRG and TG; axonal degeneration and gliosis in the spinal cord; mixed cell inflammation, gliosis, and axonal degeneration in the brainstem; and oval cell hyperplasia in the liver. These microscopic findings were still present at 6 months with decreased severity and incidence.

עדכון בעלון לצרכן:

העדכונים המהווים עדכון במידע בטיחותי מודגשים **בצהוב**

....

אזהרה: פגיעה כבדית חריפה חמורה, אי ספיקת כבד חריפה או עלייה באנזימי כבד. התרופה עלולה לגרום לעלייה ברמות אנזימי כבד, נזק חמור לכבד או אי ספיקת כבד חריפה. **דווחו מקרים של אי ספיקת כבד חריפה שהסתיימו במוות.** 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, **וזמנים ארוכים יותר בהתאם לשיקול קליני.**

1. למה מיועדת התרופה?

זולג'נסמה הינה טיפול גנטי שמכיל וקטור ויראלי ומיועדת לטיפול בילדים עד גיל שנתיים, המאובחנים כחולים ב-SMA (ניוון שרירים שידרתי) עם מוטציה בגן SMN1.

קבוצה תרפויטית: תכשירים לריפוי גני.

כיצד התרופה פועלת:

מחלת ה-SMA נובעת מפגם בגן הנקרא SMN1. הפגם בגן זה מוביל לייצור בלתי מספיק של חלבון הנקרא SMN. זולג'נסמה הינה טיפול גנטי, היא מכילה וקטור ויראלי שמעביר את הגן המקודד לחלבון החסר. לאחר מתן זולג'נסמה, הגוף יוכל לייצר את החלבון החסר בכמות מספיקה ובצורה תקינה.

2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה

אם ילדך רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל (onasemnogene abeparvovec) או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (כמפורט בסעיף 6).

Novartis Israel Ltd.

P.O.Box 7126, 6 Tozeret Haaretz street, Tel Aviv
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס ישראל בע"מ.

תוצרת הארץ 6, ת"ד 7126, תל אביב
טלפון: 03-9201111 פקס: 03-922-9331

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה**פגיעה כבדית חריפה חמורה**

התרופה עלולה לגרום לעלייה ברמות אנזימי כבד, נזק חמור לכבד או אי ספיקת כבד חריפה, שעלולים לגרום למצבים מסכני חיים ואף להסתיים במוות. 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, **וזמנים ארוכים יותר בהתאם לשיקול קליני.**

....

4. תופעות לוואי

....

תופעות לוואי שכיחות (common) - המופיעות ב- 10-1 משתמשים מתוך 100:

עלייה באנזימי כבד והקאות.

תופעות לוואי שדווחו לאחר שיווק (שכיחות אינה ידועה)

אי ספיקת כבד חריפה **(כולל מקרי מוות)**, פגיעה כבדית חריפה, חום, עלייה ברמת החלבון טרופונין, תרומבוציטופניה (רמה נמוכה של טסיות), מיקרואנגיופתיה טרומבוטית.

בברכה,

נוברטיס ישראל בע"מ