

Edukační materiály

Průvodce zdravotnického pracovníka minimalizací rizik při použití přípravku Zolgensma® ▼ (onasemnogen abeparvovek)

Tato brožura byla vytvořena jako pomůcka pro zdravotnické pracovníky, kteří budou předepisovat, vydávat a podávat přípravek Zolgensma. Cílem brožury je poskytnout pokyny týkající se klíčových oblastí bezpečnosti v souvislosti s hepatotoxicitou a trombotickou mikroangiopatií u přípravku Zolgensma® (▼) a pomoci zmírnit možná rizika před léčbou, během ní a po ní. Brožuru je třeba číst společně se Souhrnem údajů o přípravku (SmPC).

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Do hlášení je třeba doplnit i přesný obchodní název a číslo šarže.

Podrobnosti o hlášení najdete na:

<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Adresa pro zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz.

Tato informace může být také hlášena společnosti Novartis na adresu:

Novartis, s.r.o, Gemini, budova B
Na Pankráci 1724/129, Praha 4, 140 00
tel: +420 225 775 111
fax: +420 225 775 445
e-mail: safety.cz@novartis.com

Co obsahuje tento průvodce?

Rizika léčby	4
• Hepatotoxicita	4
• Trombotická mikroangiopatie	4
• Trombocytopenie	4
• Zvýšený troponin-I	4
Minimalizace rizik	5
• Před zahájením léčby	5
• V den infuze	8
• Po infuzi	9
Rozpis krevních testů	12
Souhrnný kontrolní seznam	13

Rizika léčby



Hepatotoxicita

Imunitně zprostředkovaná hepatotoxicita po léčbě přípravkem Zolgensma se obecně projevuje zvýšenou hladinou alaninaminotransferázy (ALT) a/nebo aspartátaminotransferázy (AST).

Po léčbě přípravkem Zolgensma bylo hlášeno akutní závažné poškození jater a akutní selhání jater, včetně smrtelných případů. K tomu dochází obvykle do 2 měsíců po léčbě a navzdory podávání kortikosteroidů před infuzí a po ní.

Hepatotoxicita může vyžadovat úpravu imunomodulačního režimu, včetně prodloužení doby trvání, zvýšení dávky nebo prodloužení vysazení kortikosteroidů.



Trombotická mikroangiopatie

Zolgensma může zvýšit riziko trombotické mikroangiopatie (TMA), obvykle během prvních 2 týdnů po léčbě.

TMA je akutní a život ohrožující stav charakterizovaný trombocytopenií, mikroangiopatickou hemolytickou anémií a akutním poškozením jater. Při léčbě přípravkem Zolgensma byly pozorovány fatální následky. Jako možný spouštěč byla hlášena také současná aktivace imunitního systému (např. v důsledku infekcí, očkování).

Pokud pacienti vykazují klinické příznaky, symptomy nebo laboratorní nálezy odpovídající TMA, je třeba okamžitě vyhledat specialistu, který bude TMA řešit podle klinických indikací.



Trombocytopenie

Po infuzi bylo pozorováno přechodné snížení počtu krevních destiček (trombocytopenie). Ve většině případů se nejnižší hodnota trombocytů objevila v prvním týdnu po infuzi.



Zvýšený troponin-I

Bylo pozorováno zvýšení hladin srdečního troponinu-I po infuzi.

Minimalizace rizik

1. Před zahájením léčby

V případě akutních nebo chronických nekontrolovaných aktivních infekcí by měla být léčba odložena do doby, než infekce odezní a pacient je klinicky stabilní.

Plán očkování

- Vyhodnotit pacientův očkovací kalendář.
- Očkovací schéma upravit tak, aby se zohlednilo současné podávání kortikosteroidů před infuzí a po ní.
- Doporučuje se sezónní profylaxe proti respiračnímu syncytiálnímu viru (RSV), která by měla být aktuální.
- Živé vakcíny, jako jsou spalničky, příušnice a zarděnky (MMR) a varicella, by neměly být podávány pacientům na imunosupresivní dávce steroidů.



Krevní testy

Tvorba protilátek proti adenoasociovanému viru sérotypu 9 (AAV9) může probíhat po přirozené expozici.

Pacienti by měli být před léčbou testováni na přítomnost protilátek proti AAV9 pomocí vhodně validovaného testu.

Zatím není známo, zda a za jakých podmínek lze přípravek bezpečně a účinně podávat v přítomnosti protilátek AAV9 v poměru vyšším než 1:50. Pokud jsou hlášeny titry protilátek proti AAV9 vyšší než 1:50, může být provedeno opakované testování.

1. Před zahájením léčby (pokračování)

Základní laboratorní vyšetření před začátkem léčby:

- Funkce jater: ALT, AST, celkový bilirubin, albumin, protrombinový čas, parciální tromboplastinový čas (PTT) a mezinárodní normalizovaný poměr (INR),
- Kreatinin,
- Kompletní krevní obraz (včetně hemoglobinu a počtu krevních destiček),
- Troponin-I.

Pravidelné krevní testy jsou nutné po dobu nejméně 3 měsíců po infuzi přípravku Zolgensma. Podrobný rozpis krevních testů naleznete na straně 12 této příručky.



Dávkování kortikosteroidů

- 24 hod před infuzí,
- Prednisolon perorálně 1 mg/kg/den nebo ekvivalent, pokud se používá jiný kortikosteroid.

Pokud pacienti kdykoli adekvátně nereagují na ekvivalent 1 mg/kg/den perorálního prednisolonu, je třeba na základě klinického průběhu pacienta zvážit okamžitou konzultaci s dětským gastroenterologem nebo hepatologem a úpravu doporučeného imunomodulačního režimu, včetně zvýšení dávky, prodloužení doby trvání nebo prodloužení vysazení kortikosteroidů.



Celkový zdravotní stav

Vzhledem ke zvýšenému riziku závažné systémové imunitní reakce se doporučuje, aby byl celkový zdravotní stav pacientů klinicky stabilní, včetně hydratace a výživy a nepřítomnosti infekce.

Informujte pečovatele o hlavních rizicích spojených s přípravkem a jejich příznacích a symptomech, mimo jiné zejména o trombotické mikroangiopatii, jaterním selhání a trombocytopenii.

Informujte pečovatele také i o těchto důležitých úkonech:

- **Pravidelné odběry krve po dobu nejméně 3 měsíců po léčbě přípravkem Zolgensma.** Termíny a časy krevních testů by měly být dohodnuty a rezervovány před zahájením léčby.
- **Význam kortikosteroidní medikace** a potřeba bez prodlevy informovat lékařský tým o každém případě zvracení, aby se zajistila potřebná dávka kortikosteroidů.
- **Nutnost zvýšené pozornosti při prevenci, sledování a léčbě infekcí před a po infuzi přípravku Zolgensma.**

Pečovatel musí:

- Být informován o příznacích a symptomech svědčících o infekci. Pokud se u pacienta objeví jakékoli příznaky, musí vás neprodleně kontaktovat.
- Pomáhat předcházet infekcím tím, že se s pacientem vyhýbají situacím, které mohou zvyšovat riziko nákazy pacienta, například dodržováním správné hygieny rukou, správné etikety při kašli/kýchání a omezováním možných kontaktů s ostatními dětmi i dospělými.
- Být informován o zvýšené hygieně při likvidaci tělesného odpadu dítěte – nosit ochranné rukavice, znečištěné pleny balit do dvou plastových sáčků a důkladně si umýt ruce.
- V případě obrázky, informujte pečovatele o možném riziku infekce a doporučte provedení obrázky ve zdravotnickém zařízení, aby se riziko infekce minimalizovalo.

2. V den infuze



Celkový zdravotní stav

Celkový zdravotní stav pacienta musí být vhodný pro infuzi (např. vyléčené infekce).

Léčbu nelze zahájit, pokud je přítomné jakékoli akutní nebo chronické onemocnění (akutní respirační infekce nebo akutní hepatitida, chronická aktivní hepatitida B aj.).

Pokud se u pacienta objeví jakékoli známky nebo příznaky svědčící o infekci, léčba musí být odložena.



Hmotnost pacienta

Dávkování přípravku Zolgensma je založeno na hmotnosti.

Pokud dojde k prodlevě mezi objednááním přípravku Zolgensma a infuzí, může být nutné pacienta znovu zvážit, aby se zajistila přesnost dávky přípravku Zolgensma.

Pokud se obáváte změny hmotnosti pacienta od doby, kdy byla pacientovi objednána dávka přípravku Zolgensma, neprodleně kontaktujte společnost Novartis.



Dávkování kortikosteroidů

V den léčby:

Prednisolon perorálně 1 mg/kg/den (nebo ekvivalent, pokud se používá jiný kortikosteroid).

Pokud pacienti kdykoli nereagují adekvátně na ekvivalent 1 mg/kg/den perorálního prednisolonu, je třeba na základě klinického průběhu pacienta zvážit okamžitou konzultaci s dětským gastroenterologem nebo hepatologem a úpravu doporučeného imunomodulačního režimu, včetně zvýšení dávky, prodloužení doby trvání nebo prodloužení vysazení kortikosteroidů.

3. Po infuzi

Dávkování kortikosteroidů

Po infuzi

30 dnů (včetně dne podání přípravku Zolgensma):

Prednisolon perorálně v dávce 1 mg/kg/den (nebo ekvivalentní dávka, pokud je podáván jiný kortikosteroid)

A dále **28 dnů**:

U pacientů bez významného nálezu (výsledek klinického vyšetření je normální a hodnoty celkového bilirubinu a ALT a AST jsou na konci 30denního období pod dvojnásobkem horní hranice normálu (ULN)):

nebo

U pacientů s abnormálními hodnotami jaterních funkcí po uplynutí 30 dní: pokračovat, dokud hodnoty AST a ALT neklesnou pod $2 \times$ ULN a výsledky všech ostatních vyšetření (např. celkový bilirubin) se nevrátí do normálního rozmezí; dále pak postupné vysazování po dobu 28 dní nebo déle v případě potřeby:

- Postupné vysazování systémově podávaných kortikosteroidů.
- Postupné vysazování prednisolonu (nebo ekvivalentního přípravku, pokud je podáván jiný kortikosteroid), např. 2 týdny prednisolon perorálně v dávce 0,5 mg/kg/den a poté 2 týdny v dávce 0,25 mg/kg/den.
- Systémové kortikosteroidy (ekvivalentní dávka k prednisolonu podávanému perorálně v dávce 1 mg/kg/den).
- Postupné vysazování systémově podávaných kortikosteroidů.

3. Po infuzi (pokračování)



Léčba kortikosteroidy:

- By měla pokračovat nejméně 2 měsíce,
- Neměla by být ukončena, dokud:
 - hodnoty AST/ALT nejsou nižší než 2 × horní hranice ULN,
 - všechny ostatní hodnoty, např bilirubin v normálu,
- Může být nutné toto období prodloužit, dokud se nesníží na přijatelnou úroveň,
- Dávka by se pak měla pomalu snižovat až do vysazení.

Pacienti nereagující na ekvivalent 1 mg/kg/den perorálního prednisolonu by měli být konzultováni s dětským gastroenterologem nebo hepatologem.

Pokud není léčba perorálními kortikosteroidy tolerována, zvažte podání intravenózního kortikosteroidu.

Pravidelné krevní testy

Nejméně 3 měsíců po infuzi:



Jaterní funkce (ALT, AST, celkový bilirubin)

- Každý týden v prvním měsíci a po celou dobu vysazování kortikosteroidů,
- Každé 2 týdny po dobu dalšího měsíce a dále podle klinické indikace.

Pacienti se zhoršujícími se výsledky jaterních testů a/nebo známkami či příznaky akutního onemocnění by měli být neprodleně vyšetřeni a pečlivě sledováni.



Trombocyty

- Alespoň jednou týdně po dobu prvního měsíce,
- Každý druhý týden po dobu druhého a třetího měsíce, dokud se počet krevních destiček nevrátí na výchozí hodnotu.



Troponin-I

- 3 měsíce po infuzi nebo dokud se hladiny nevrátí do normálního referenčního rozmezí pro pacienty se SMA,
- Dle potřeby zvážit konzultaci s kardiologem.

Rozpis krevních testů

Počet týdnů po léčbě přípravkem Zolgensma	Krevní testy
Měsíc 1 po léčbě	
Troponin-I se testuje do doby, než se hladiny nevrátí do normálního rozmezí obvyklého pro pacienty s SMA.	
1. týden	Funkce jater Počet krevních destiček
2. týden	Funkce jater Počet krevních destiček
3. týden	Funkce jater Počet krevních destiček
4. týden	Funkce jater Počet krevních destiček
Měsíc 2 po léčbě	
Troponin-I se testuje do doby, než se hladiny nevrátí do normálního rozmezí obvyklého pro pacienty s SMA.	
5. týden	Funkce jater
6. týden	Funkce jater Počet krevních destiček (dokud se nevrátí na výchozí hodnotu)
7. týden	Funkce jater
8. týden	Funkce jater Počet krevních destiček (dokud se nevrátí na výchozí hodnotu)
Měsíc 3 po léčbě	
Troponin-I se testuje do doby, než se hladiny nevrátí do normálního rozmezí obvyklého pro pacienty s SMA.	
Funkce jater se testuje každý týden u pacienta, jehož jaterní funkce se nevrátí na výchozí hodnotu, nebo u pacienta, který je v období snižování dávky kortikosteroidů).	
10. týden	Funkce jater Počet krevních destiček (dokud se nevrátí na výchozí hodnotu)
12. týden	Funkce jater Počet krevních destiček (dokud se nevrátí na výchozí hodnotu)
Měsíc 4 po léčbě a dále	
Troponin-I se testuje do doby, než se hladiny nevrátí do normálního rozmezí obvyklého pro pacienty s SMA.	
Funkce jater se testuje každý týden, pokud se nadále podávají kortikosteroidy. Dále každé 2 týdny po dobu dalšího měsíce a podle klinické indikace.	
Počet krevních destiček se monitoruje každé 2 týdny dokud se nevrátí na výchozí hodnotu.	

SMA, spinální svalová atrofie.

Souhrnný kontrolní seznam

Před zahájením léčby

- ☐ Informujte pečovatele o:
 - ☐ Hlavní rizika u přípravku a jejich příznaky, včetně TMA, jaterního selhání a trombocytopenie
 - ☐ Praktické rady týkající se likvidace tělesného odpadu
 - ☐ Potřeba pravidelných odběrů krve
 - ☐ Význam kortikosteroidů
 - ☐ Potřeba zvýšené ostražitosti při prevenci, sledování a léčbě infekcí před a po léčbě
- ☐ Proveďte krevní testy, včetně testování přítomnosti protilátek AAV9
- ☐ Vyhodnoťte očkovací plán
- ☐ Zkontrolujte hmotnost pacienta
- ☐ Zkontrolujte celkový zdravotní stav
- ☐ Zajistěte podání dávky kortikosteroidu 24 hod. před infuzí

V den infuze

- ☐ Zkontrolujte, zda je celkový zdravotní stav pacienta vhodný pro infuzi
- ☐ Zkontrolujte, zda byla před infuzí nasazena dávka kortikosteroidu
- ☐ Poskytněte další dávku kortikosteroidu
- ☐ Zkontrolujte hmotnost pacienta

Po infuzi

- ☐ Kortikosteroidy nejméně 2 měsíce
- ☐ Hodnoty AST/ALT nižší než $2 \times \text{ULN}$
- ☐ Všechny ostatní hodnoty, např. bilirubin, normálního rozmezí
- ☐ Pečlivé a pravidelné sledování po dobu nejméně 3 měsíců
- ☐ Rychlé posouzení pacientů se zhoršujícími se jaterními testy a/nebo příznaky akutního onemocnění
- ☐ Pacienti nereagují dostatečně na kortikosteroidy – neprodleně konzultace s dětským gastroenterologem nebo hepatologem
- ☐ Při podezření na TMA – vyhledat odborníka

TMA, trombotická mikroangiopatie; AAV, adeno-asociovaný virus; ALT, alaninaminotransferáza; AST, aspartátaminotransferáza; ULN, horní hranice normálu.

Poznámky

[illegible]

