

Zolgensma (onasemnogeen abeparvovek) – Trombootilise mikroangiopaatia risk

Lugupeetud tervishoiutöötaja,

Müügiloa hoidja Novartis Gene Therapies EU Limited kokkuleppel Euroopa Ravimiameti ja Eesti Ravimiametiga soovib teid teavitada trombootilise mikroangiopaatia (TMA) riskist, mis võib järgneda ravile Zolgensmaga (onasemnogeen abeparvovek).

Kokkuvõte

- Spinaalse lihastroofiaga (SMA) patsientidel, kes on saanud raviks onasemnogeen abeparvovekki, on teatatud trombootilisest mikroangiopaatiast (TMA), eriti esimestel ravijärgsetel nädalatel.
- TMA on ägeda ja eluohtliku kuluga seisund, mida iseloomustab trombotsütopeenia, hemolüütiline aneemia ja äge neerukahjustus.
- Lisaks rutiinsetele ravieelsetele vereanalüüsidele on nüüdsest kohustuslik määrata kreatiniini sisaldus veres ja täisverepilt (kaasaarvatud hemoglobiin ja trombotsüütide arv) enne ravi alustamist onasemnogeen abeparvovekiga.
- Trombotsüütide arvu tuleb kontrollida infusioonijärgsel nädalal ja seejärel regulaarselt. Trombotsütopeenia korral tuleb patsiendi seisundit hinnata lisauuringutega, sealhulgas uurida hemolüütilise aneemia ja neerupuudulikkuse suhtes.
- Kui patsiendil ilmnevad TMA-le iseloomulikud haigusnähud, sümptomid või kõrvalekalded analüüsides, tuleb konsulteerida TMA spetsialistiga ja teiste erialade arstidega ning alustada kohe TMA ravi vastavalt kliinilisele seisundile.
- Patsiendi hooldajaid tuleb teavitada TMA haigusnähtudest ja sümptomitest (nt. verevalumid, krambid, oliguuria) ning rõhutada, et nad otsiksid kiiresti meditsiinilist abi selliste sümptomite ilmnemisel.

Ohutusprobleemi taust

Zolgensma (onasemnogeen abeparvovek) on näidustatud spinaalse lihastroofiaga (SMA) patsientide raviks. Kokku on tänaseks päevaks seda ravimit manustatud ligikaudu 800 patsiendile.

TMA kui koondnimetus hõlmab rea erinevaid seisundeid, nagu hemolüütilise ureemilise sündroomi (HUS) ja trombootilise trombotsütopeenilise purpura (TTP).

TMA esinemissagedus lastel on hinnanguliselt vaid mõned juhud ühe miljoni lapse kohta aastas.

TMA diagnoos kinnitub trombotsütopeenia, hemolüütilise aneemia ja ägeda neerukahjustuse olemasolul; TMA tekib komplemendi alternatiivse raja regulatsioonihäire ja/või liigse aktivatsiooni korral ja selle etioloogilised tegurid võivad olla geneetilised või omandatud. TMA on ravitav ning võib laheneda tänu õigeaegsele asjakohasele sekkumisele. Onasemnogeen abeparvovekki saanud patsientide puhul tuleb olla tähelepanelik TMA tekke suhtes.

Praeguseks on teatatud viiest kinnitust leidnud TMA juhust onasemnogeen abeparvovekki saanud 4...23-kuulistel patsientidel, ligikaudu kaheksasaja ravitud patsiendi seast.

Nendel viiel juhul arenes TMA 6...11 päeva jooksul pärast onasemnogeen abeparvoveki infusiooni. Patsientidel tekkis oksendamine, vererõhutõus, oliguuria/anuuria ja/või tursed. Laboruuringutel ilmnisid trombotsütopeenia, seerumi kreatiniinisalduse suurenemine, proteiuria ja/või hematuuria ning hemolüütiline aneemia (hemoglobiini sisalduse langus ja skistotsütoos ehk erütrotsüütide fragmendid perifeerse vere äigepreparaadis). Kaks patsienti olid põdenud ka infektsiooni ning nad mõlemad olid hiljuti (2-3 nädalat pärast onasemnogeen abeparvoveki manustamist) vaktsineeritud. Vaktsinatsioonide ja Zolgensma manustamise ajastamine on kirjeldatud ravimi omaduste kokkuvõttes.

Ägedas faasis saavutati kõikidel patsientidel hea ravivastus rakendatud ravimeetmetele, mille hulka kuulusid plasmaferees, süsteemsed kortikosteroidid, transfusioonid ja toetav ravi. Kaks patsienti said neeruasendusravi (hemodialüüsi või hemofiltratsiooni). Kahjuks suri üks neeruasendusravi (hemofiltratsiooni) saanud patsient kuus nädalat pärast TMA teket.

Onasemnogeen abeparvoveki ravimi omaduste kokkuvõtet täiendatakse, et see sisaldaks TMA riski kirjeldust ja soovitus kontrollida patsiente võimaliku TMA õigeaegseks diagnoosimiseks. Samuti lisatakse soovitus juhendada patsiendi hooldajaid TMA nähtude ja sümptomite ilmnemisel erakorralist meditsiinilist abi otsima.

Kõrvaltoimetest teatamine

Palun teatage kõigist onasemnogeen abeparvoveki kasutamisel ilmnenu kõrvaltoimetest Ravimiametile või müügiloa hoidja kohalikule esindajale. Bioloogilise ravimi paremaks identifitseerimiseks tuleks teatada toote nimetus koos partii numbriga.

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada **kõigist** võimalikest kõrvaltoimetest Ravimiametit või müügiloa hoidjat.

Ravimiamet: kasutage ravimi kõrvaltoimest teatamise vormi (leitav veebiaadressilt: <http://www.ravimiamet.ee>).

Müügiloo hoidja nimi:

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal, Pärnu mnt 141, 11314, Tallinn, tel 6630 810.

Kõrvaltoimetest teatamiseks kasutage e-posti aadressi:

drugsafety.estonia@novartis.com

Kasutatud kirjandus:

Bérangère S, Joly, X, Long Zheng, et al (2018). Understanding thrombotic microangiopathies in children. *Intensive Care Med.*, Sep;44(9): 1536–1538.

Chand DH, Zaidman C, Arya K, Millner R, Farrar MA, Mackie FE, Goedeker NL, Dharnidharka VR, Dandamudi R, Reyna SP. Thrombotic Microangiopathy Following Onasemnogene Apeparvovec for Spinal Muscular Atrophy: A Case Series. *J Pediatr.* 2020 Nov 28;S0022-3476(20)31466-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.11.054. Epub ahead of print. PMID: 33259859.

Kaplan BS, Ruebner RL, Spinale JM, et al. Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Intractable Rare Dis Res.* 2014;3(2):34–45.

Joly BS, Zheng XL, Veyradier A. Understanding thrombotic microangiopathies in children. *Intensive Care Med.* 2018;44(9): 1536–1538.

Wijngaarde CA, Huisman A, Wadman RI, et al. Abnormal coagulation parameters are a common non-neuromuscular feature in patients with spinal muscular atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(2):212–214.