

Informationsmaterial för sjukvårdspersonal för minimering av riskerna med Zolgensma® ▼ ▼ (onasemnogen-abeparvovek)

Denna broschyr har tagits fram som stöd för sjukvårdspersonal som förväntas förskriva, lämna ut och administrera Zolgensma. Syftet med broschyren är att ge vägledning om viktiga säkerhetsaspekter som rör levertoxicitet och trombotisk mikroangiopati vid behandling med Zolgensma® (▼) för att kunna minska riskerna före, under och efter behandling. Broschyren ska läsas parallellt med produktresumén.

ZOLGENSMA är avsett för behandling av:

- patienter med 5q spinal muskelatrofi (SMA) med en biallelisk mutation i genen överlevnadsmotorneuron 1 (*SMN1*) och en klinisk diagnos på SMA typ 1, eller
- patienter med 5q SMA med biallelisk mutation i *SMN1*-genen och upp till 3 kopior av *SMN2*-genen

Behandling med Zolgensma ska ges på kliniska centra och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med SMA.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning.

Om du har frågor eller är osäker på något som gäller Zolgensma, tala med din Novartis-representant.

SMA, spinal muskelatrofi; SMN, överlevnadsmotorneuron.

- **Levertoxicitet**
- **Trombotisk mikroangiopati**

Kontakter

Innehåll

Möjliga risker med Zolgensma	4
• Levertoxicitet	4
• Trombotisk mikroangiopati	4
• Ytterligare varningar	5
Minska eventuella risker med Zolgensma	6
• Före behandlingsstart	6
• När infusionen ges	10
• Efter infusion och övervakning	13
Schema för blodprover	16
Checklista i sammandrag	19

Möjliga risker med Zolgensma

Viktig säkerhetsinformation

Viktiga risker efter behandling med Zolgensma beskrivs nedan. Se produktresumén för fullständig säkerhets- och förskrivningsinformation. Där finns även andra varningar och försiktighetsuppmaningar som gäller Zolgensma.



Levertoxicitet

Immunmedierad levertoxicitet efter behandling med Zolgensma yttrar sig vanligen som förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och/eller aspartataminotransferas (ASAT).

Akut allvarlig leverskada och akut leversvikt, inklusive dödsfall, har rapporterats efter behandling med Zolgensma. Detta inträffar vanligen inom 2 månader efter behandlingen och trots att kortikosteroider ges före och efter infusionen.

Vid levertoxicitet kan den immunmodulerande behandlingen behöva justeras, t.ex. genom längre behandlingstid, högre dos eller förlängd nedtrappning av kortikosteroiden.



Trombotisk mikroangiopati

Zolgensma kan öka risken för trombotisk mikroangiopati (TMA), vanligen inom de första 2 veckorna efter behandlingen.

TMA är ett akut och livshotande tillstånd som kännetecknas av trombocytopeni, mikroangiopatisk hemolytisk anemi och akut njurskada. Dödsfall har förekommit vid behandling med Zolgensma. Samtidig aktivering av immunsystemet (t.ex. vid infektion eller vaccination) har också rapporterats som möjliga utlösande faktorer.

Om patienten har kliniska tecken, symtom eller laboratoriefynd som överensstämmer med TMA ska specialist omedelbart kontaktas och TMA behandlas enligt klinisk indikation.

Se avsnitt 4.4 i produktresumén för ytterligare varningar och försiktighetsuppmaningar vid användning av Zolgensma





Ytterligare varningar och försiktighetsuppsmaningar som gäller Zolgensma är bland annat:

- **Trombocytopeni**
 - Övergående minskning av antalet trombocyter, som i vissa fall uppfyllde kriterierna för trombocytopeni, har observerats i kliniska studier med Zolgensma.
- **Förhöjt Troponin-I**
 - Ökade nivåer av kardiellt troponin-I efter infusion av Zolgensma har observerats.

Observera att det finns ytterligare varningar och försiktighetsuppsmaningar för Zolgensma som inte anges i denna vägledning. Se produktresumén eller tala med din Novartis-representant för fullständig säkerhetsinformation om Zolgensma.

Minska eventuella risker med Zolgensma

1. Före behandlingsstart

Informera vårdnadshavaren om de viktigaste riskerna med Zolgensma och tecken och symtom på dessa, bland annat TMA, leversvikt och trombocytopeni



Blodprover

Antikroppar mot adenoassocierat virus av serotyp 9 (AAV9) kan bildas efter naturlig exponering.

Patienterna ska före behandlingen testas avseende AAV9-antikroppar med en lämplig validerad analys.

Det är ännu okänt om Zolgensma kan administreras säkert och effektivt vid AAV9-antikroppstitrar som överstiger 1:50, och i så fall under vilka förutsättningar det kan ges. Vid AAV9-antikroppstitrar över 1:50 kan ett nytt test göras

Innan Zolgensma administreras måste också laborietester utföras vid baslinjen, bland annat avseende:

- leverfunktion: ALAT, ASAT, totalt bilirubin, albumin, protrombintid, partiell tromboplastintid (PTT) och internationell normaliserad kvot (INR)
- kreatinin
- fullständig blodstatus (inklusive hemoglobin och trombocytantal)
- troponin-I

Blodprover måste tas med jämna mellanrum i minst 3 månader efter infusion av Zolgensma. Ett detaljerat schema för blodprover finns på sidorna 16-18 i den här vägledningen.

Informera vårdnadshavaren om behovet av regelbundna blodprover

Vårdnadshavaren måste informeras om att blodprover kommer att behövas i minst 3 månader efter behandlingen med Zolgensma. Det är viktigt att provtagningsschemat följs för bästa möjliga behandlingsutfall. Datum och tider för blodprovstagnning ska bestämmas och bokas in före behandling.

Kortikosteroiddoser

Efter administrering av Zolgensma utvecklas ett immunsvaret på AAV9-kapsiden, vilket leder till:



förhöjda
leveraminotransferaser



förhöjt troponin-I



minskat antal
trombocyter

För att dämpa immunsvaret rekommenderas immunmodulering med kortikosteroider.



Insättning av kortikosteroid 24 timmar före infusion av Zolgensma rekommenderas. Initialt rekommenderas följande ordination:

Prednisolon 1 mg/kg/dag peroralt (eller motsvarande om annan kortikosteroid används)

Informera vårdnadshavaren om vikten av behandling med kortikosteroider

Informera vårdnadshavaren om att eventuella kräkningar måste rapporteras omedelbart så att patienten inte missar sin kortikosteroidbehandling.

Minska eventuella risker med Zolgensma

1. Före behandlingsstart (fortsättning)



Allmänt hälsotillstånd

På grund av den ökade risken för ett allvarligt systemiskt immunsvär bör patienterna vara kliniskt stabila i sitt allmänna hälsotillstånd, vilket inkluderar vätskebalans, näringstillstånd och frånvaro av infektion.

Informera vårdnadshavaren om vikten av ökad uppmärksamhet för att kunna förebygga, övervaka och behandla infektion före och efter Zolgensmainfusionen

Vårdnadshavaren måste:

- Känna till tecken och symtom som kan tyda på infektion. Om patienten uppvisar sådana tecken och symtom måste vårdnadshavaren omedelbart kontakta dig
- Hjälpa till att förebygga infektioner genom att undvika situationer som kan öka infektionsrisken för patienten, t.ex. genom att utöva god handhygien och god host-nysetikett, samt begränsa potentiella kontakter
- Känna till den möjliga infektionsrisken i samband med omskärelse och rekommendera att omskärelse utförs i en medicinsk miljö för att minimera risken för infektioner.

Vid akuta eller kroniska okontrollerade aktiva infektioner ska behandlingen skjutas upp tills infektionen har gått tillbaka och patienten är kliniskt stabil



Vaccinationsschema

Innan behandlingen påbörjas ska patientens vaccinationsschema gås igenom.

Om möjligt ska vaccinationsschemat anpassas så att det ger utrymme för samtidig administrering av kortikosteroider före och efter infusion av Zolgensma.

Profylax mot säsongsbundet respiratoriskt syncytialvirus (RSV) rekommenderas och ska vara uppdaterad. Levande vacciner, såsom mässling, påssjuka och röda hund (MMR) samt vattkoppor, ska inte ges till patienter som står på en immunsupprimerande steroiddos.



Vikt

Patienterna får en nominell dos Zolgensma på $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg. Den totala volymen Zolgensma som ges bestäms av patientens vikt. Patienten måste vägas före behandlingen för att säkerställa att han/hon får rätt dos.

2. När infusionen ges



Allmänt hälsotillstånd

Kontrollera att patientens allmänna hälsotillstånd är tillräckligt gott för infusion (t.ex. att infektioner gått tillbaka) eller om infusionen bör skjutas upp.

Behandling ska inte inledas om patienten har en pågående infektion, vare sig den är akut (t.ex. akuta luftvägsinfektioner eller akut hepatit) eller okontrollerad kronisk (t.ex. kronisk aktiv hepatit B), förrän infektionen har gått tillbaka. Om patienten visar tecken eller symptom som tyder på infektion måste behandlingen skjutas upp.

Vid akuta eller kroniska okontrollerade aktiva infektioner ska behandlingen skjutas upp tills infektionen har gått tillbaka och patienten är kliniskt stabil



Patientens vikt

Zolgensma-dosen är viktbaserad.

Om det gått en tid mellan ordinationen av Zolgensma och infusionen kan patienten behöva vägas på nytt för att säkerställa att korrekt dos Zolgensma ges.

Kontakta omedelbart Novartis om du känner dig osäker på en viktförändring hos patienten efter att dosen av Zolgensma ordinerades





Kortikosteroiddoser

Kontrollera att kortikosteroidbehandling har påbörjats 24 timmar innan Zolgensma administreras.

För att dämpa immunsvaret ska patienten ha påbörjat sin immunmodulerande behandling med kortikosteroider och den första dosen ska ha getts 24 timmar före Zolgensma. På dagen för behandling med Zolgensma ska patienten fortsätta med behandlingen och få följande dos kortikosteroid:

Prednisolon 1 mg/kg/dag peroralt (eller motsvarande om annan kortikosteroid används).

Den immunmodulerande behandlingen ska fortsätta i 30 dagar (inklusive den dag då Zolgensma administreras), följt av en nedtrappningsperiod på minst 28 dagar. Se sidan 13 för kortikosteroiddoser efter infusion.

2. När infusionen ges (fortsättning)



Zolgensma-infusionen

Zolgensma är endast avsett för intravenös engångsinfusion.

Zolgensma ska administreras med sprutpumpen som en långsam engångsinfusion under cirka 60 minuter. Insättning av ytterligare en kateter som back-up rekommenderas.

Läkemedlet ska endast ges som intravenös infusion. **Det får inte administreras som intravenös push- (stöt) eller bolusdos.**

Efter avslutad infusion ska slangen spolats igenom med saltlösning.

I avsnitt 4.2 i produktresumén finns viktig information om dosering och administrering av Zolgensma



Zolgensma innehåller genetiskt modifierade organismer. Vidta därför lämpliga försiktighetsåtgärder vid hantering och administrering av Zolgensma.

Detaljerade anvisningar om beredning, hantering, oavsiktlig exponering och kassering (inklusive korrekt hantering av kroppsavfall) av Zolgensma finns i produktresumén.

3. Efter infusion

Kortikosteroiddoser efter Zolgensma

Kortikosteroidbehandlingen ska pågå i minst 2 månader och ska inte trappas ned förrän ASAT/ALAT understiger 2 x övre normalgränsen (ULN) och alla andra värden, t.ex. totalt bilirubin, har normaliserats.

Tiden kan förlängas om patientens leverenzymerna inte sjunker tillräckligt snabbt, och då tills de har gått ner till en acceptabel nivå. Kortikosteroiddosen minskas sedan långsamt tills behandlingen kan avbrytas helt.



Prednisolon 1 mg/kg/dag ska ges peroralt (eller motsvarande om en annan kortikosteroid används) under 30 dagar inklusive den dag då Zolgensma administreras. I slutet av denna 30-dagarsperiod med kortikosteroidbehandling ska patientens leverfunktion kontrolleras.



För patienter utan några onormala fynd (normal klinisk undersökning och normalt totalt bilirubin, samt ALAT- och ASAT-värden understigande 2 x ULN vid 30-dagarsperiodens slut):

Trappa gradvis ned prednisolon (eller motsvarande) under 28 dagar

- Till exempel: 2 veckor med 0,5 mg/kg/dag och därefter 2 veckor med 0,25 mg/kg/dag prednisolon peroralt.



För patienter med avvikande leverfunktion vid 30-dagarsperiodens slut:

Fortsätt med prednisolon tills ASAT- och ALAT-värdena understiger 2 x ULN och alla andra värden har normaliserats. Trappa därefter ned under 28 dagar eller längre tid om det behövs.

Om patienten vid något tillfälle inte svarar adekvat på behandlingen med prednisolon 1 mg/kg/dag peroralt eller motsvarande, basert på det kliniska förloppet, ska barn gastroenterolog eller hepatolog snarast konsulteras och justering av den rekommenderade immunomodulerande behandlingen övervägas, t.ex. högre dos, längre behandlingstid eller förlängd nedtrappning av kortikosteroiderna.

Minska eventuella risker med Zolgensma

3. Efter infusion (fortsättning)

Regelbundna blodprover

Förloppet för varje enskild patient ska övervakas noga med jämna mellanrum (kliniskt och laboratoriemässigt) i minst 3 månader efter Zolgensmainfusionen.

Leverfunktionen (ALAT, ASAT, totalt bilirubin) ska kontrolleras med jämna mellanrum i minst 3 månader efter infusion av Zolgensma

Tester ska göras:

- Varje vecka under den första månaden och under hela nedtrappningen av kortikosteroiden
- Varannan vecka i ytterligare en månad
- Vid andra tidpunkter på kliniska indikationer

Patienter vars leverfunktion försämrats och/eller som uppvisar tecken eller symtom på akut sjukdom ska utredas omedelbart och övervakas noga.

Om patienterna inte svarar på kortikosteroider eller om leverskada misstänks, kontakta omedelbart barn gastroenterolog eller hepatolog.



Trombocytantalet ska kontrolleras noga under de första 3 veckorna efter infusionen och därefter med jämna mellanrum

Efter behandling med Zolgensma ska trombocytantalet kontrolleras:

- Minst en gång i veckan under den första månaden
- Varannan vecka i andra och tredje månaden tills trombocytantalet återgått till baslinjevärdet

Vid misstänkt TMA ska specialist konsulteras.



Troponin-I-nivåerna ska kontrolleras i minst 3 månader efter infusion med Zolgensma eller tills nivåerna återgått till referensintervallet för patienter med SMA.

Överväg konsultation med kardiolog vid behov.



Tillfällig utsöndring

Tillfällig utsöndring av Zolgensma kan förekomma, främst genom kroppsligt avfall, i minst 1 månad efter Zolgensmabehandlingen.

Vårdnadshavaren ska få praktiska råd om hantering av kroppsavfall. Dessa måste följas i minst 1 månad efter att barnet har behandlats med Zolgensma



Använd skyddshandskar vid kontakt med kroppsvätskor och avföring.



Tvätta händerna noga efteråt med tvål och rinnande varmt vatten, eller använd en alkoholbaserad handdesinfektion.



Kasta använda blöjor och annat avfall i dubbla plastpåsar. Engångsblöjor som lagts i dubbla platspåsar kan kastas i hushållssoporna.

Schema för blodprover: Månad 1 efter behandling med Zolgensma (30 dagar)

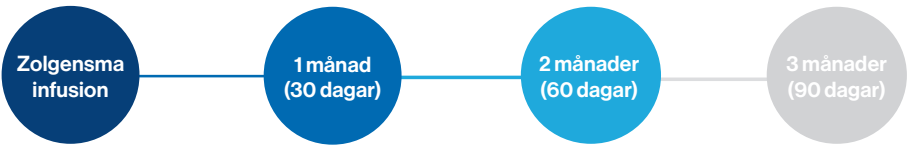


Blodprover

Under den första månaden efter Zolgensmainfusionen måste patienten **lämna blodprover varje vecka för att kontrollera leverfunktion och trombocytantal**. Troponin-I-nivåerna ska övervakas i minst 3 månader efter infusion med Zolgensma eller tills nivåerna återgått till referensintervallet för patienter med SMA. Tabellen nedan utgör vägledning för när blodprover ska tas.

Antal veckor efter Zolgensmabehandling	Blodprover
Troponin-I (om nivåerna inte har återgått till referensintervallet för patienter med SMA)	
Vecka 1	Leverfunktion Trombocytantal
Vecka 2	Leverfunktion Trombocytantal
Vecka 3	Leverfunktion Trombocytantal
Vecka 4	Leverfunktion Trombocytantal

Schema för blodprover: Månad 2 efter behandling med Zolgensma (60 dagar)

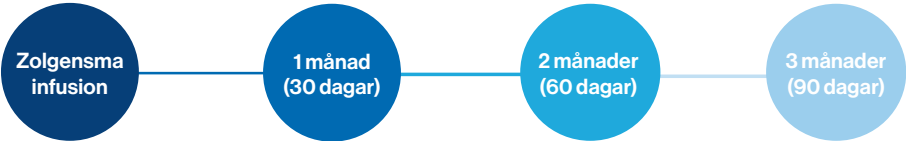


Blodprover

Under den andra månaden efter Zolgensmabehandlingen och under hela perioden med nedtrappning av kortikosteroider måste patienten **lämna blodprover varje vecka för kontroll av leverfunktionen. Trombocytantal ska kontrolleras varannan vecka** tills antalet återgått till baslinjevärdet. Troponin-I-nivåerna ska övervakas i minst 3 månader efter infusion med Zolgensma eller tills nivåerna återgått till referensintervallet för patienter med SMA. Tabellen nedan utgör vägledning för när blodprover ska tas.

Antal veckor efter Zolgensmabehandling	Blodprover
Troponin-I (om nivåerna inte har återgått till referensintervallet för patienter med SMA)	
Vecka 5	Leverfunktion
Vecka 6	Leverfunktion Trombocytantal (om det inte återgått till baslinjen)
Vecka 7	Leverfunktion
Vecka 8	Leverfunktion Trombocytantal (om det inte återgått till baslinjen)

Schema för blodprover: Månad 3 efter Zolgensmabehandling (90 dagar)



Blodprover

Under den tredje månaden efter Zolgensmabehandlingen måste patienten **lämna blodprover med jämna mellanrum för kontroll av leverfunktion och trombocytantal** (tills trombocytantalet återgått till baslinjevärdet). Troponin-I-nivåerna ska övervakas i minst 3 månader efter Zolgensmainfusionen eller tills nivåerna återgått till referensintervallet för patienter med SMA. Tabellen nedan utgör vägledning för när blodprover ska tas.

Antal veckor efter Zolgensmabehandling	Blodprover
Troponin-I (om nivåerna inte har återgått till referensintervallet för patienter med SMA)	
Vecka 9	Leverfunktion (för en patient vars leverfunktion inte återgår till baslinjen efter behandling, eller för en patient som befinner sig i nedtrappningsperioden för kortikosteorider)
Vecka 10	Leverfunktion Trombocytantal (om det inte återgått till baslinjen)
Vecka 11	Leverfunktion (för en patient vars leverfunktion inte återgår till baslinjen efter behandling, eller för en patient som befinner sig i nedtrappningsperioden för kortikosteorider)
Vecka 12	Leverfunktion Trombocytantal (om det inte återgått till baslinjen)

I en del fall kan ytterligare blodprover och kontroller behövas under och efter månad 3, vilka beskrivs nedan

- Fortsatta kontroller av leverfunktionen varje vecka tills nedtrappningen av kortikosteorider är avslutad, och vid andra tidpunkter på kliniska indikationer
- Fortsatta kontroller av trombocytantalet varannan vecka tills antalet återgått till baslinjevärdet
- Kontroll av troponin-I-nivåerna tills värdet återgått till referensintervallet för patienter med SMA

Checklista i sammandrag

I checklistan nedan sammanfattas de åtgärder som ska vidtas före, under och efter infusion av Zolgensma för att minska eventuella risker förknippade med behandlingen.

Före behandlingsstart

- ☐ Informera vårdnadshavaren om:
 - ☐ de viktigaste riskerna med Zolgensma och tecken och symtom på dessa, såsom TMA, leversvikt och trombocytopeni
 - ☐ praktiska råd om hantering av kroppsavfall
 - ☐ att blodprov måste lämnas regelbundet
 - ☐ vikten av att ge kortikosteroider
 - ☐ vikten av ökad uppmärksamhet för att kunna förebygga, övervaka och behandla infektion före och efter behandling med Zolgensma
- ☐ Ta blodprover, inklusive test för AAV9-antikroppar, för att fastställa baslinjevärden
- ☐ Ge kortikosteroiddos 24 timmar före behandlingen för att dämpa immunsvaret
- ☐ Gå igenom vaccinationsschemat för att avgöra om det behöver justeras
- ☐ Kontrollera allmänt hälsotillstånd eftersom behandlingen måste skjutas upp vid tecken eller symtom som tyder på infektion
- ☐ Kontrollera patientens vikt för att säkerställa att han eller hon får rätt dos Zolgensma

När infusionen ges

- ☐ Kontrollera att patientens allmänna hälsotillstånd är tillräckligt gott för infusion (t.ex. att infektioner gått tillbaka) eller om infusionen bör skjutas upp
- ☐ Kontrollera att kortikosteroidbehandling har inletts 24 timmar innan Zolgensma infunderas och ge nästa dos för att dämpa immunsvaret
- ☐ Kontrollera patientens vikt för att säkerställa att han eller hon får rätt dos Zolgensma
- ☐ Zolgensmainfusionen ges endast en gång
- ☐ Anvisningar för korrekt hantering av Zolgensma måste följas

Efter infusion

- ☐ Kortikosteroidbehandlingen ska pågå i minst 2 månader och ska inte trappas ned förrän ASAT/ALAT understiger 2 x ULN och alla andra värden, t.ex. bilirubin, har normaliserats
- ☐ Förloppet för varje enskild patient ska övervakas noga med jämna mellanrum (kliniskt och laboriemässigt) i minst 3 månader
- ☐ Patienter vars leverfunktion försämrats och/eller som uppvisar tecken eller symtom på akut sjukdom ska utredas omedelbart
- ☐ Om patienten inte svarar adekvat på kortikosteroider eller om leverskada misstänks måste barn gastroenterolog eller hepatolog omedelbart konsulteras
- ☐ Vid misstänkt TMA ska specialist konsulteras

Se produktresumén för fullständig säkerhets- och förskrivningsinformation. Där finns även andra varningar och försiktighetsuppsmaningar som gäller Zolgensma



Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska
läkemedelsmyndighetens webbplats:
[https://www.ema.europa.eu/sv/documents/product-information/
zolgensma-epar-product-information_sv.pdf](https://www.ema.europa.eu/sv/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_sv.pdf)

© 2024 Novartis Europharm Limited. All rights reserved.

Novartis Sverige AB
Box 1218, 164 28 Kista
Tel. 08-732 32 00
www.novartis.se

 **NOVARTIS**

20240718

SE20240903_11263182