



05 de Agosto de 2022

Onasemnogeno abeparvoveque, ZOLGENSMA®, casos fatais relatados de insuficiência hepática aguda

Caro Profissional de Saúde,

A Novartis Biociências S.A., Brasil, conforme comunicado à ANVISA, gostaria de informá-lo sobre o seguinte:

- **O objetivo desta carta é informá-lo sobre informações importantes de segurança para ZOLGENSMA® (onasemnogeno abeparvoveque) para infusão intravenosa.**
- **Recentemente, foram relatados dois casos fatais de insuficiência hepática aguda associados ao ZOLGENSMA®.**

Até o momento, o ZOLGENSMA® foi usado para tratar mais de 2.000 pacientes em todo o mundo através de ensaios clínicos, programas de acesso e âmbito comercial.

Histórico sobre a preocupação com a segurança

- A hepatotoxicidade é um risco identificado associado ao ZOLGENSMA® e a bula para o profissional de saúde de ZOLGENSMA® destaca esse risco na seção **“ADVERTÊNCIA: HEPATOTOXICIDADE”** para aconselhar os prescritores.
- Lesões hepáticas agudas graves ou insuficiência hepática aguda foram relatadas com o uso de ZOLGENSMA®, embora a hepatotoxicidade relatada com ZOLGENSMA® se manifeste frequentemente como função hepática anormal, tais como elevação das aminotransferases [aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT)].
- A bula para o profissional de saúde instrui os prescritores a (1) antes da infusão, avaliar a função hepática de todos os pacientes mediante exame clínico e exames laboratoriais (por exemplo: aminotransferases hepáticas [aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT)] e bilirrubina total), (2) administrar um corticosteroide sistêmico para todos os pacientes antes e depois da infusão de Zolgensma®, e (3) monitorar a função hepática durante pelo menos 3 meses após a infusão.

Insuficiência hepática aguda fatal

- Recentemente, dois casos fatais de insuficiência hepática aguda foram relatados em pacientes com AME tratados com ZOLGENSMA®, aos 4 e

28 meses de idade, respectivamente. As mortes ocorreram 6-7 semanas após a infusão de ZOLGENSMA®, coincidindo com a redução da dose de corticosteroide.

As características clínicas comuns dos dois casos fatais associados ao tratamento com ZOLGENSMA® estão resumidas abaixo:

- A primeira manifestação foi a elevação assintomática das aminotransferases hepáticas nas primeiras 1-2 semanas após a infusão de ZOLGENSMA®, que foi tratada com uma dose aumentada de prednisolona.
- A apresentação clínica de hepatotoxicidade incluiu vômitos, fraqueza e uma segunda elevação das aminotransferases hepáticas, começando entre 5 a 6 semanas após a infusão de ZOLGENSMA®, aproximadamente 1-10 dias após o início da redução gradual da prednisolona.
- Deterioração rápida da função hepática, seguida de progressão para encefalopatia hepática e falência múltipla de órgãos. A morte ocorreu 6-7 semanas após a infusão de ZOLGENSMA®.
- A Novartis está em processo de atualização das bulas de ZOLGENSMA®, para adicionar informações que casos fatais de insuficiência hepática aguda foram relatados.

Orientação para o Profissional de Saúde

1. É fundamental que os prescritores monitorem regularmente a função hepática por pelo menos 3 meses após a infusão de ZOLGENSMA® e por períodos mais longos conforme indicação clínica.
O monitoramento da função hepática recomendado inclui aminotransferases [por exemplo, AST e ALT] e bilirrubina total.

Em caso de suspeita de lesão hepática, são recomendados testes adicionais (por exemplo, albumina, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial [TTP] e razão normalizada internacional [RNI]).

A frequência recomendada para monitoramento laboratorial é:

- Semanalmente, durante o mês após a infusão de ZOLGENSMA®.
- Semanalmente, durante o período de redução da dose de corticosteroídes, ou mais frequentemente conforme indicação clínica (ver abaixo).
- Se o paciente estiver clinicamente estável com achados normais ao final do período de redução gradual do corticosteroide, continue monitorando a função hepática a cada duas semanas por mais um mês.

Imediatamente avaliar clinicamente e monitorar de perto os pacientes com piora nos resultados dos testes de função hepática e/ou sinais ou sintomas de doença aguda.

2. Para pacientes **com achados hepáticos normais** (exame clínico normal, bilirrubina total e níveis de ALT e AST abaixo de $2 \times$ LSN) após os primeiros 30 dias, **diminuir a dose de corticosteroide gradualmente** nos próximos 28 dias com monitoramento cuidadoso. Não interrompa os corticosteroides sistêmicos abruptamente.
3. Consulte **imediatamente** um gastroenterologista ou hepatologista pediátrico se os pacientes não responderem adequadamente ao equivalente a 1 mg/kg/dia de prednisolona oral e/ou se houver suspeita de lesão hepática grave aguda e insuficiência hepática aguda.
4. Os prescritores devem observar que os pacientes podem necessitar **de ajuste do regime de tratamento com corticosteroídes**, incluindo o uso de corticosteroídes por um período mais longo e/ou aumento da dose ou redução mais gradual para controlar a hepatotoxicidade.
5. **Informe** seus pacientes sobre o risco conhecido de lesão hepática, incluindo morte, e a necessidade de monitoramento periódico. Pacientes que apresentem sinais ou sintomas sugestivos de disfunção hepática devem ser avaliados quanto a lesão hepática.

Chamada para relatos

Notifique quaisquer suspeitas de reações adversas associadas ao uso de onasemnogeno abeparvoveque de acordo com os requisitos nacionais por meio do sistema nacional de notificação espontânea para:

Ponto de contato da empresa

Para mais informações, entre em contato através do e-mail: sic.novartis@novartis.com ou ligue para o Serviço de Informações ao Cliente: 0800 888 3003

Esta carta não pretende ser uma descrição completa dos benefícios e riscos relacionados ao uso de ZOLGENSMA®. Consulte as informações completas de prescrição na bula do produto.