



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-116-20-3

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-116-20-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será comercializada en la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley N° 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto ZOLGENSMA / Onasemnogén Abeparvec , la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por la Disposición ANMAT Nro. 7075/11.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que la nueva especialidad medicinal cuya inscripción en el REM se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la inscripción del producto para la indicación solicitada.

Que, asimismo el área interviniente, sugiere las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA, 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgos autorizado por esta Administración Nacional al momento de presentar la solicitud de autorización efectiva de comercialización, a los fines de que pueda realizarse un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo cumplir con el mismo y presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones correspondientes ante el INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad

de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, los proyectos de los rótulos, prospectos y la información para el paciente se consideran aceptables, y el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que los datos identificatorios característicos del producto a ser transcriptos en el Certificado han sido convalidados por el área técnica precedentemente citada.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico corresponde incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial ZOLGENSMA y nombre genérico Onasemnogén Abeparvec, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2. BIOL, será comercializada en la República Argentina por NOVARTIS ARGENTINA S.A. de acuerdo con los datos identificatorios característicos del producto incluidos en el Certificado de inscripción.

ARTÍCULO 2º.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Autorizanse los textos de los proyectos rótulos y prospectos que constan como Rótulo: IF-2020-80253399-APN-DECBR#ANMAT e IF-2020-80253862-APN-DECBR#ANMAT

ARTÍCULO 4º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá solicitar a esta Administración Nacional la autorización efectiva de comercialización notificando fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica correspondiente.

ARTÍCULO 6º.- A los fines de la presentación de la solicitud de autorización efectiva de comercialización citada en el artículo precedente, el titular deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgo autorizado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 7º.- Establécese que el titular deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 8º.- Hágase saber que el titular que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante el INAME.

ARTÍCULO 9º.- Hágase saber al titular que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME.

ARTÍCULO 10º.- Hágase saber al titular que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 11º. – Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

ARTÍCULO 12º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 13º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos, prospectos e información para el paciente aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-116-20-3

PROYECTO DE RÓTULO (ENVASE SECUNDARIO)

Novartis

ZOLGENSMA®
ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC
2.0 x 10¹³ vg/mL

Suspensión para infusión intravenosa
Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

Fórmula

Cada ml contiene:

Onasemnogen abeparvovec.....2.0 x 10¹³ vg

Excipientes: Trometamina 2,42 mg; Cloruro de magnesio 0,20 mg; Cloruro de sodio 11,7 mg;

Poloxamero 188 0,05 mg; Ácido clorhídrico c.s.p. pH; Agua para inyección c.s.p. 1 ml.

Posología

Según prescripción médica

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

El producto es transportado desde la planta hasta el centro de aplicación congelado a ≤ -60 °C

Una vez recibido, colocar inmediatamente en heladera a una temperatura de 2°C a 8°C.

No volver a congelar.

ZOLGENSMA® es estable durante 14 días cuando se almacena de 2°C a 8°C Se debe utilizar dentro de los 14 días siguientes a su recepción.

Mantener en envase original hasta su aplicación.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N°® Marca Registrada

Elaborado en: AveXis Inc, 1940 USG Dr., Libertyville, Illinois, Estados Unidos.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC - Buenos Aires – Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico.

Lote N°:

Fecha de elaboración:

Fecha de Vencimiento:

PROYECTO DE RÓTULO (ETIQUETA VARIABLE SEGÚN PACIENTE)

ZOLGENSMA®

ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC

2.0 x 10¹³ vg/mL

Peso del paciente:

Contenido del Kit:

Vial 5,5 ml : XXX*

Vial 8,3 ml: XXX*

Fecha de recepción:

Lote:

Fecha vencimiento:

GTIN:

**Número de viales contenidos en el kit.*

ZOLGENSMA®
(onasemnogén abeparvovec)

2 x 10¹³ copias de vector genómico/mL

Suspensión para infusión intravenosa

**SOLICITUD DE EXENCIÓN: “UTILIZACIÓN DE
ETIQUETA DEL VIAL EN IDIOMA INGLÉS” Tabla de
Contenidos**

1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. PRESENTACIÓN	3
1.2. CONFIGURACIÓN DEL KIT DE ZOLGENSMA®:	4
2. RESUMEN DE LA SOLICITUD DE EXENCIÓN	5
2.1. ETIQUETA DEL VIAL	5
2.2. ENVASE SECUNDARIO, CAJA DE CARTÓN, ETIQUETA VARIABLE	6
2.3. PRECIENTO DE SEGURIDAD (TES)	7
2.4. TRAZABILIDAD	7
3. CONCLUSIÓN	8

1. INTRODUCCIÓN

1.1. PRESENTACIÓN

ZOLGENSMA® está disponible en viales que contienen 5,5 ml y 8,3 ml de suspensión. La dosis de ZOLGENSMA® para su administración se basa en el peso del paciente, y esto determinará el número de viales (5,5 ml y 8,3 ml) a suministrar.

Es de suma importancia que el producto llegue rápidamente desde el lugar de fabricación, donde se mantiene el stock etiquetado, hasta el lugar de tratamiento antes de que se modifique el peso del paciente y la dosis prescrita deje de ser la adecuada.

Los viales se acondicionarán en cajas de cartón que contienen entre 2 y 9 viales, dependiendo del número de viales necesarios para administrar la dosis completa calculada para cada paciente. Habrá un total de 22 combinaciones posibles para los tamaños de envases comerciales.

1.2. CONFIGURACIÓN DEL KIT DE ZOLGENSMA®:

	Peso do paciente (kg)	Configuración del kit de ZOLGENSMA®		
		Frasco de 5,5 mL	Frasco de 8,3 mL	Total de frascos por kit
1	2,6 – 3,0	0	2	2
2	3,1 – 3,5	2	1	3
3	3,6 – 4,0	1	2	3
4	4,1 – 4,5	0	3	3
5	4,6 – 5,0	2	2	4
6	5,1 – 5,5	1	3	4
7	5,6 – 6,0	0	4	4
8	6,1 – 6,5	2	3	5
9	6,6 – 7,0	1	4	5
10	7,1 – 7,5	0	5	5
11	7,6 – 8,0	2	4	6
12	8,1 – 8,5	1	5	6
13	8,6 – 9,0	0	6	6
14	9,1 – 9,5	2	5	7
15	9,6 – 10,0	1	6	7
16	10,1 – 10,5	0	7	7
17	10,6 – 11,0	2	6	8
18	11,1 – 11,5	1	7	8

	Peso do paciente (kg)	Configuración del kit de ZOLGENSMA®		
		Frasco de 5,5 mL	Frasco de 8,3 mL	Total de frascos por kit
19	11,6 – 12,0	0	8	8
20	12,1 – 12,5	2	7	9
21	12,6 – 13,0	1	8	9
22	13,1 – 13,5	0	9	9

^a La concentración nominal del vial es de $2,0 \times 10^{13}$ vg/ml y contiene un volumen extraíble no inferior a 5,5 ml.

^b La concentración nominal del vial es de $2,0 \times 10^{13}$ vg/ml y contiene un volumen extraíble no inferior a 8,3 ml.

2. RESUMEN DE LA SOLICITUD DE EXENCIÓN

Novartis Argentina S.A., solicita formalmente una exención en el idioma de la etiqueta de los viales para ZOLGENSMA®, requiriendo se permita utilizar la etiqueta aprobada por la FDA, basada en:

- El bajo número de pacientes que requieren tratamiento en Argentina;
- Los bajos volúmenes de producción de este medicamento especializado;
- La necesidad de llevar rápidamente el producto pre-etiquetado desde el lugar de fabricación hasta el lugar de tratamiento para evitar demorar su acceso a los pacientes argentinos con necesidades críticas;
- La incertidumbre de la demanda global y local;
- La administración es realizada por un profesional médico especializado y capacitado

2.1 ETIQUETA DEL VIAL

Debido a lo anteriormente mencionado, Novartis Argentina SA, requiere la implementación de la etiqueta del vial tal cual la etiqueta en inglés aprobada por la FDA, esto es clave para suministrar el tratamiento a los pacientes en Argentina y en todo el mundo rápidamente.

Ver a continuación las etiquetas de los viales para uso comercial en los Estados Unidos, que son las etiquetas universales de los frascos para el producto farmacéutico ZOLGENSMA®:

ZOLGENSMA®



Expiry date will be printed on the right bottom of the label



Expiry date will be printed on the right bottom of the label

JUSTIFICACIÓN DETALLADA Bajo número de pacientes que requieren tratamiento en Argentina

Considerando la baja incidencia y prevalencia de la enfermedad en Argentina, se espera que los volúmenes de suministro de ZOLGENSMA® sean muy bajos. El volumen de suministro estimado de Argentina no admite el uso de un lote completo de viales para ser etiquetados en español para Argentina o probablemente para un solo país específico. Los estudios realizados muestran que la prevalencia global de AME Tipo 1 es de 1-2 en 100.000 personas y la incidencia de AME Tipo 1 en Argentina es de 1 en 10.000.

Bajos volúmenes de producción de este medicamento especializado

El tamaño de lote del producto terminado de ZOLGENSMA® es de hasta 2 L y es variable en función del rendimiento del proceso de fabricación. Como tal, la cantidad de tampón de formulación del producto terminado se ajusta en consecuencia para alcanzar una concentración objetivo de $2,0 \times 10^{13}$ vg/ml. ZOLGENSMA® se llena en viales de 10 ml con un volumen nominal de llenado de 5,5 ml u 8,3 ml. Por lo tanto, cada lote de producto terminado es suficiente para producir la terapia génica para aproximadamente 15 pacientes. Los bajos volúmenes de producción y el elevado desperdicio de envases no facilitan un enfoque multilingüe de las etiquetas de los viales.

Debido a los bajos volúmenes de producción y para asegurar que el suministro pueda mantenerse constante para todos los países, será importante no dividir el inventario de los viales etiquetados por diferentes idiomas.

Tiempo desde el lugar de fabricación hasta el lugar de tratamiento

Debido a la naturaleza de la enfermedad que trata ZOLGENSMA®, es clave para los pacientes elegibles recibir tratamiento antes de la pérdida de motoneuronas, por lo cual "el tiempo se mide en neuronas".

ZOLGENSMA®

Una vez que un paciente pediátrico es identificado por su médico tratante, es fundamental proveer ZOLGENSMA® lo más rápido posible (dentro de 14 días) para evitar la modificación del peso y su vez obtener un resultado de seroconversión negativo del análisis AAV9.

Tener viales etiquetados en inglés de EE.UU. asegura un suministro más rápido del producto.

Demanda mundial incierta

A nivel mundial, AveXis y Novartis están trabajando estrechamente con expertos médicos para comprender mejor dónde nacerán los pacientes pediátricos con AME (Atrofia Muscular Espinal) con mutaciones bialélicas en el gen de la neurona motora de supervivencia 1 (SMN1) y que posiblemente necesitarán tratamiento con ZOLGENSMA®. Sin embargo, dado que ZOLGENSMA® trata una enfermedad rara y la cantidad de pacientes que necesitan tratamiento puede ser difícil de predecir, será importante tener viales etiquetados para flexibilizar el envío a distintos países.

La administración requerida por un profesional médico capacitado

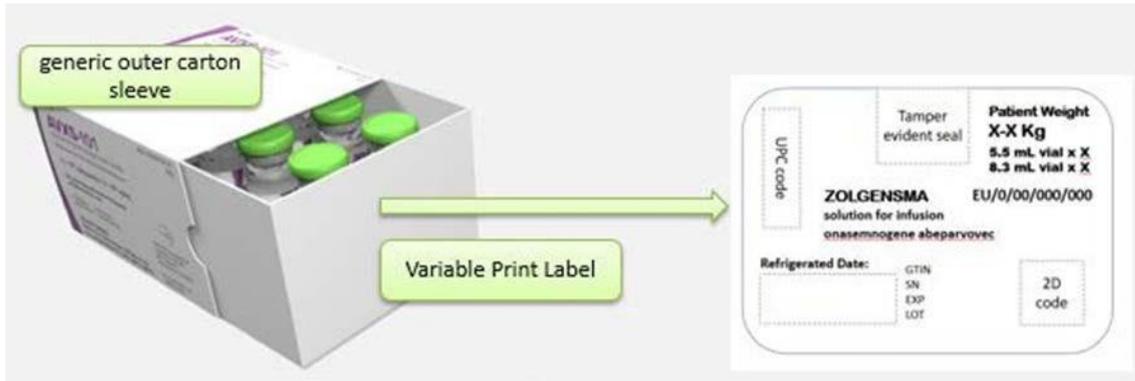
Novartis capacitará a los profesionales de la salud para que sepan específicamente cómo manejar y aplicar ZOLGENSMA®.

Por lo tanto, que la etiqueta del vial esté en inglés, no será un riesgo ya que los especialistas recibirán entrenamiento adecuado y además el vial estará acompañado por el envase secundario en español (caja, prospecto y etiqueta exterior) y de acuerdo a los requerimientos de la ANMAT.

Un punto importante a tener en cuenta es que no se recomienda retirar el vial de la caja hasta el momento de la preparación y administración del producto. Teniendo en cuenta que la caja estará en idioma español, con la información crítica para las condiciones de almacenamiento en el idioma local, el riesgo de cualquier problema para el profesional médico capacitado que administrará el producto es bajo.

2.2 ENVASE SECUNDARIO, CAJA DE CARTÓN, ETIQUETA VARIABLE

Los viales se empaquetan en una caja de cartón rígido de dos piezas y desplegable. Cada caja puede contener entre de 2 a 9 viales. El embalaje secundario contiene el revestimiento exterior de cartón y la etiqueta variable que se imprime según el pedido del paciente específico (incluyendo el peso del paciente y la configuración del kit). Ver ejemplo a continuación:



De acuerdo con la normativa local, todos los requisitos en idioma español estarán disponibles en la caja y en la etiqueta variable, tal y como se demuestra a continuación:



2.3 PRECIENTO DE SEGURIDAD (TES) (Tamper Evident)

Otro componente en el empaque secundario es el "precinto de seguridad" que une los ensambles de las cajas de producto terminado secundario. Este sello garantiza la originalidad del producto.

A continuación, se muestra una imagen del TES universal validado:



2.4 TRAZABILIDAD

En la etiqueta variable se incluirá un código GTIN/EAN específico y un número de serie para cada kit para cumplir con la normativa de trazabilidad local y los sistemas locales (SNT).

3 CONCLUSIÓN

Novartis Argentina SA., solicita una exención para utilizar la etiqueta de vial aprobada en EE.UU., ya que un etiquetado de vial específico para un país en esta etapa podría poner en riesgo la capacidad de AveXis para suministrar ZOLGENSMA® a los pacientes argentinos.

Adicionalmente, es importante destacar que la etiqueta del vial en inglés no será un riesgo, considerando que el prospecto y el empaque secundario estarán en español, permitiendo una identificación y conciliación positiva para evitar cualquier posible error de dispensación y administración, así como un mal uso.

También es importante destacar que ZOLGENSMA® se enviará directamente al lugar de tratamiento y sólo un médico especializado y capacitado manipulará el producto (sin manipulación por parte del paciente).



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROYECTO DE ROTULO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.19 17:51:34 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.19 17:51:35 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO Novartis

ZOLGENSMA® ONASEMNOGÉN ABEPARVOVEC

Suspensión para infusión intravenosa
Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense Venta

FÓRMULA

Cada vial de Zolgensma® de 5,5 ml contiene:

Onasemnogén abeparvovec.....1.1 x 10¹⁴ vg Excipientes:
Trometamina 13.3 mg, Cloruro de magnesio 1.1 mg, Cloruro de sodio 64.4 mg, Polaxamero 188
0,28 mg, Ácido clorhídrico c.s.p, Agua para inyección c.s.p.

Cada vial de Zolgensma® de 8,3 ml contiene:

Onasemnogén abeparvovec.....1.7 x 10¹⁴ vg Excipientes:
Trometamina 20.1 mg, Cloruro de magnesio 1.7 mg Cloruro de sodio 97.1mg, Polaxamero 188 0,42
mg, Ácido clorhídrico c.s.p, Agua para inyección c.s.p.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Desorden del sistema músculo esquelético. Código ATC: M09AX09

INDICACIONES

ZOLGENSMA® (onasemnogén abeparvovec) es una terapia génica basada en vectores de virus adeno-asociados indicada para el tratamiento de pacientes pediátricos menores de 2 años con atrofia muscular espinal (AME), con mutaciones bialélicas en el gen de la motoneurona de la supervivencia 1 (SMN1).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES Mecanismo de acción

ZOLGENSMA® es una terapia génica recombinante basada en AAV9 diseñada para entregar una copia del gen que codifica la proteína SMN humana. La AME es causada por una mutación bialélica en el gen SMN1, lo que resulta en una expresión insuficiente de la proteína SMN. La administración endovenosa de ZOLGENSMA® que resulta en la transducción y expresión celular de la proteína SMN ha sido observada en dos casos de estudio en humanos. [Ver “Farmacocinética”]

Farmacodinámica

No existen datos farmacodinámicos clínicamente relevantes para ZOLGENSMA®.

Farmacocinética

La eliminación de vectores después de la infusión con ZOLGENSMA® se investigó en múltiples momentos durante el ensayo clínico finalizado. Se tomaron muestras de saliva, orina y heces al día

siguiente de la infusión, semanalmente hasta el Día 30, y luego mensualmente hasta el Mes 12 y cada 3 meses a partir de entonces. Se utilizaron muestras de 5 pacientes para el análisis del vector de ADN de ZOLGENSMA® durante la visita del Mes 18.

El ADN del vector se eliminó en la saliva, la orina y las heces después de la infusión de ZOLGENSMA, y se encontraron concentraciones mucho más altas de ADN del vector en las heces que en la saliva o la orina. La concentración de ADN en el vector en la saliva era baja el Día 1 después de la infusión y disminuyó a niveles indetectables en 3 semanas. En la orina, la concentración de ADN en el vector era muy baja el día 1 después de la infusión y disminuyó a niveles indetectables en 1 a 2 semanas. En las heces, la concentración de ADN en el vector fue mucho mayor que en la saliva o la orina durante 1 a 2 semanas después de la infusión y disminuyó a niveles indetectables de 1 a 2 meses después de la infusión.

Se evaluó la biodistribución en dos pacientes que murieron a los 5,7 meses y 1,7 meses, respectivamente, después de la infusión de ZOLGENSMA® a la dosis de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg. Ambos casos mostraron que los niveles más altos de ADN vectorial se encontraban en el hígado. También se detectó ADN vectorial en el bazo, corazón, páncreas, nódulo linfático inguinal, músculos esqueléticos, nervios periféricos, riñón, pulmón, intestinos, médula espinal, cerebro y timo. La inmunotinción de la proteína SMN mostró una expresión generalizada de SMN en las motoneuronas de la columna vertebral, las células neuronales y gliales del cerebro y en el corazón, el hígado, los músculos esqueléticos y otros tejidos evaluados.

ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de ZOLGENSMA® en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad con SMA con mutaciones bialélicas en el gen SMN1 se evaluó en un ensayo clínico abierto de una sola rama y en un ensayo clínico abierto de dosis ascendente de una sola rama (finalizado). Los pacientes experimentaron el inicio de síntomas clínicos consistentes con AME antes de los 6 meses de edad. Todos los pacientes tenían deleciones del gen bialélico SMN1 confirmadas genéticamente, 2 copias del gen SMN2, y ausencia de la modificación c.859G>C en el exón 7 del gen SMN2 (que predice un fenotipo más leve). Todos los pacientes tenían títulos iniciales de anticuerpos anti-AAV9 de $\leq 1:50$, medidos por ELISA. En ambos ensayos, ZOLGENSMA® se administró en forma de infusión intravenosa de dosis única.

La eficacia se estableció sobre la base de la supervivencia y el logro de hitos motores del desarrollo, como sentarse sin apoyo. La supervivencia se definió como el tiempo desde el nacimiento hasta la muerte o la ventilación permanente. La ventilación permanente se definió como la necesidad de ventilación invasiva (traqueotomía) o asistencia respiratoria durante 16 horas o más al día (incluido el apoyo ventilatorio no invasivo) de forma continua durante 14 días o más en ausencia de una enfermedad reversible aguda, excluida la ventilación perioperatoria. La eficacia también fue apoyada por las evaluaciones del uso de ventiladores, el apoyo nutricional y las puntuaciones de la Prueba de Trastornos Neuromusculares en Lactantes del Hospital de Niños de Filadelfia (CHOP-INTEND). CHOP-INTEND es una evaluación de las habilidades motoras en pacientes con AME de inicio infantil.

El ensayo clínico en curso reclutó a 21 pacientes (10 hombres y 11 mujeres) con AME de inicio infantil. Antes del tratamiento con ZOLGENSMA®, ninguno de los 21 pacientes requería el soporte

de un ventilador no invasivo (NIV), y todos los pacientes podían alimentarse exclusivamente por vía oral (es decir, no necesitaban nutrición no oral). La puntuación media de CHOP-INTEND al inicio del estudio fue de 31,0 (rango 18 a 47). Todos los pacientes recibieron $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg de ZOLGENSMA®. La edad media de los 21 pacientes al momento del tratamiento fue de 3,9 años (rango 0,5 a 5,9 meses).

Hasta el corte de datos de marzo de 2019, 19 pacientes estaban vivos sin ventilación permanente (es decir, supervivencia libre de eventos) y continuaban en el ensayo, mientras que un paciente murió a la edad de 7,8 meses debido a la progresión de la enfermedad, y un paciente se retiró del estudio a la edad de 11,9 meses. Los 19 pacientes sobrevivientes que continuaron en el ensayo fluctuaron en edad de 9,4 a 18,5 meses. Para el corte de los datos, 13 de los 19 pacientes que continuaron en el ensayo alcanzaron los 14 meses de edad sin ventilación permanente, uno de los criterios primarios de valoración de eficacia del estudio. Además de la supervivencia, la evaluación del otro criterio de valoración primario de eficacia encontró que 10 de los 21 pacientes (47,6%) lograron la capacidad de sentarse sin apoyo durante ≥ 30 segundos entre los 9,2 y los 16,9 meses de edad (la edad media fue de 12,1 meses). Con base en la historia natural de la enfermedad, no se esperaba que los pacientes que cumplieran con los criterios de ingreso al estudio alcanzaran la capacidad de sentarse sin apoyo, y sólo aproximadamente el 25% de estos pacientes sobrevivirían (es decir, estar vivos sin ventilación permanente) más allá de los 14 meses de edad. Además, 16 de los 19 pacientes no habían requerido el uso diario de la VNI.

La comparación de los resultados del ensayo clínico en curso con los datos de historia natural disponibles de pacientes con AME de inicio infantil proporciona pruebas primarias de la efectividad de ZOLGENSMA®.

El ensayo clínico completo enroló a 15 pacientes (6 hombres y 9 mujeres) con AME de inicio infantil, 3 en una cohorte de dosis baja y 12 en una cohorte de dosis alta. En el momento del tratamiento, la edad media de los pacientes en la cohorte de dosis baja era de 6,3 meses (rango de 5,9 a 7,2 meses), y de 3,4 meses (rango de 0,9 a 7,9 meses) en la cohorte de dosis alta. La dosis recibida por los pacientes en la cohorte de dosis baja fue aproximadamente un tercio de la dosis recibida por los pacientes en la cohorte de dosis alta. Sin embargo, las dosis precisas de ZOLGENSMA® recibidas por los pacientes en este ensayo clínico completo no están claras debido a un cambio en el método de medición de la concentración de ZOLGENSMA® y a las disminuciones con el tiempo en la concentración de ZOLGENSMA® almacenado. El rango de dosis estimado retrospectivamente en la cohorte de dosis alta es de aproximadamente $1,1 \times 10^{14}$ a $1,4 \times 10^{14}$ vg/kg.

A los 24 meses después de la infusión de ZOLGENSMA®, un paciente de la cohorte de dosis baja alcanzó el criterio de valoración de ventilación permanente; los 12 pacientes de la cohorte de dosis alta estaban vivos sin ventilación permanente. Ninguno de los pacientes en la cohorte de dosis baja pudo sentarse sin apoyo, o pararse o caminar; en la cohorte de dosis alta, 9 de los 12 pacientes (75,0%) pudieron sentarse sin apoyo durante ≥ 30 segundos, y 2 pacientes (16,7%) pudieron pararse y caminar sin ayuda. La comparación de los resultados de la cohorte de dosis baja con los resultados de la cohorte de dosis alta muestra una relación dosisrespuesta que apoya la efectividad de ZOLGENSMA®.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

No se han realizado estudios en animales para evaluar los efectos de ZOLGENSMA[®] sobre la carcinogénesis, mutagénesis o deterioro de la fertilidad.

Toxicología y/o Farmacología Animal.

En estudios toxicológicos realizados en ratones neonatos, se observaron toxicidades cardíacas y hepáticas dependientes de la dosis después de la administración intravenosa de ZOLGENSMA[®]. Los hallazgos relacionados con ZOLGENSMA[®] en el miocardio, a dosis de $7,9 \times 10^{13}$ vg/kg y superiores, incluyeron inflamación de células mononucleares de ligera a leve acompañada de edema, fibrosis de ligera a leve y degeneración/regeneración de células miocárdicas diseminadas. Los hallazgos cardíacos adicionales a niveles de dosis de $1,5 \times 10^{14}$ vg/kg y superiores incluyeron trombosis auricular de mínima a moderada y dilatación auricular de leve a marcada. Los hallazgos hepáticos incluyeron hipertrofia hepatocelular, activación de las células de Kupffer, vacuolación perinuclear y necrosis hepatocelular dispersa. La toxicidad de los órganos diana en el corazón y el hígado se asoció con una mortalidad a niveles de dosis de $2,4 \times 10^{14}$ vg/kg y superiores, aproximadamente 2,2 veces mayores que el nivel de dosis clínica recomendado.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN Posología Sólo para infusión intravenosa de dosis única.

La dosis recomendada de ZOLGENSMA[®] es de $1,1 \times 10^{14}$ genomas vectoriales por kilogramo (vg/kg) de peso corporal.

Tabla 1: Dosificación

Rango de Peso del Paciente (kg)	Volumen de la Dosis (mL)
2,6 – 3,0	16,5
3,1 – 3,5	19,3
3,6 – 4,0	22,0
4,1 – 4,5	24,8
4,6 – 5,0	27,5
5,1 – 5,5	30,3
5,6 – 6,0	33,0
6,1 – 6,5	35,8
6,6 – 7,0	38,5
7,1 – 7,5	41,3

7,6 – 8,0	44,0
8,1 – 8,5	46,8
8,6 – 9,0	49,5
9,1 – 9,5	52,3
9,6 – 10,0	55,0
10,1 – 10,5	57,8
10,6 – 11,0	60,5
11,1 – 11,5	63,3
11,6 – 12,0	66,0
12,1 – 12,5	68,8
12,6 – 13,0	71,5
13,1 - 13,5	74,3

a El volumen de dosis se calcula utilizando el límite superior del rango de peso del paciente para pacientes pediátricos menores de 2 años de edad entre 2,6 kg y 13,5 kg.

b El volumen de dosis para pacientes pediátricos de menos de 2 años de edad con un peso igual o superior a 13,6 kg requerirá una combinación de kits ZOLGENSMA®.

Antes de la infusión de ZOLGENSMA®:

- Evaluar la función hepática [Ver “”Advertencias, Pruebas de Laboratorio y Monitoreo de la Seguridad, Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas].
- Realizar recuentos plaquetarios y de troponina-I [Ver Pruebas de Laboratorio y Monitoreo de la Seguridad, Advertencias y Precauciones]
- Realice pruebas iniciales para detectar la presencia de anticuerpos anti-AAV9 [Ver Pruebas de Laboratorio y Monitoreo para Evaluar la Seguridad, Reacciones Adversas]. • Un día antes de la infusión de ZOLGENSMA®, comenzar la administración de corticosteroides sistémicos equivalentes a la prednisolona oral a 1 miligramo por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día) durante un total de 30 días.
- Administrar ZOLGENSMA® como infusión intravenosa de dosis única a través de un catéter venoso.

Proceda de la siguiente manera para la infusión:

1. Coloque un catéter primario en una vena (generalmente una vena periférica en el brazo o la pierna). Se recomienda la inserción de un catéter de respaldo.
2. Programe la bomba de jeringa para introducir solución salina o llene el tubo manualmente con solución salina
3. Administrar ZOLGENSMA® en forma de infusión lenta durante 60 minutos. **NO INFUNDIR COMO INYECCIÓN INTRAVENOSA DIRECTA O BOLO.**
4. Enjuague la línea con solución salina después de completar la infusión.

- Monitorear la función hepática mediante exámenes clínicos y pruebas de laboratorio de manera regular [Ver “Pruebas de Laboratorio y Monitoreo para Evaluar la Seguridad”].
 - o Al final del período de 30 días de tratamiento con corticosteroides sistémicos, verifique el estado del hígado clínicamente y evaluando las pruebas de ALT, AST, bilirrubina total y tiempo de protrombina.
 - o Para los pacientes con hallazgos insignificantes (examen clínico normal, bilirrubina total y tiempo de protrombina, y niveles de ALT y AST inferiores a $2 \times$ límite superior del intervalo normal de valores (ULN)), disminuya la dosis de corticosteroides durante los siguientes 28 días [Ver “Advertencias” y “Precauciones”].
 - o Si se evidencian anomalías de la función hepática, continuar con los corticosteroides sistémicos (equivalentes a la prednisolona oral a 1 mg/kg/día) hasta que los valores de AST y ALT estén por debajo de $2 \times$ ULN y todas las demás evaluaciones vuelvan a su rango normal, y luego disminuir la dosis de corticosteroides durante los siguientes 28 días.
 - o Consulte a un experto si los pacientes no responden adecuadamente al equivalente de 1 mg/kg/día de prednisolona oral.

Preparación

- Descongelar ZOLGENSMA[®] antes de usar. El contenido del kit de ZOLGENSMA[®] se descongelará en aproximadamente 12 horas si se coloca en heladera, o en aproximadamente 4 horas si se coloca a temperatura ambiente. Si se descongela en heladera, retírelo de la heladera el día de la dosificación.
- Cuando se descongela, ZOLGENSMA[®] es un líquido transparente a ligeramente opaco, incoloro o blanco, libre de partículas. Inspeccione visualmente los viales en busca de partículas y decoloración antes de la infusión. No utilice viales si hay partículas o decoloración.
- NO AGITAR.
- Extraiga el volumen adecuado de dosis de todos los viales de una jeringa, retire el aire de la jeringa, tape la jeringa y entregue la jeringa a temperatura ambiente al lugar de infusión del paciente.
- Utilice ZOLGENSMA[®] dentro de las 8 horas siguientes a la extracción de la jeringa. Deseche la jeringa que contiene el vector si el medicamento no se infunde en el plazo de 8 horas.
- NO CONGELAR.

Pruebas de Laboratorio y Monitoreo para Evaluar la Seguridad

Realice la prueba de anticuerpos anti-AAV9 inicial antes de la infusión de ZOLGENSMA[®]. Se puede repetir la prueba si los títulos de anticuerpos anti-AAV9 son $>1:50$.

Realice las siguientes pruebas al inicio y como se indica a continuación:

- Función hepática (examen clínico, AST, ALT, bilirrubina total, tiempo de protrombina) semanalmente durante el primer mes; cada dos semanas durante el segundo y tercer mes, hasta que los resultados sean normales (examen clínico normal, bilirrubina total y resultados de protrombina, y niveles de ALT y AST inferiores a $2 \times$ ULN).

- Recuentos de plaquetas semanales durante el primer mes y luego cada dos semanas durante el segundo y tercer mes hasta que los recuentos de plaquetas vuelvan a su valor inicial.
- Troponina-I semanalmente durante el primer mes y luego cada dos semanas durante el segundo y tercer mes hasta que los valores de troponina-I vuelvan a su valor inicial.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes

ADVERTENCIAS

Lesión Hepática Seria y Aguda y Aminotransferasas Elevadas

Con ZOLGENSMA[®] puede ocurrir una lesión hepática aguda y seria. Antes de la infusión de ZOLGENSMA[®], un paciente con AME de inicio infantil tenía AST y ALT elevados de etiología desconocida (la gamma-glutamyl transferasa (GGT), la bilirrubina total y el tiempo de protrombina eran normales). El paciente fue tratado bajo un programa de acceso expandido en los Estados Unidos. El paciente recibió corticosteroides equivalentes a prednisolona oral a 1 mg/kg/día durante aproximadamente 30 días, seguidos de una reducción de 14 días. Aproximadamente 7 semanas después de recibir ZOLGENSMA[®], el paciente presentó ictericia. Las pruebas de laboratorio fueron consistentes con una lesión hepática seria y aguda, con un nivel de AST de aproximadamente 80 × ULN y un nivel de ALT de aproximadamente 45 × ULN, bilirrubina total de aproximadamente 4 × ULN, y un tiempo de protrombina en plasma de aproximadamente 4 × ULN. La biopsia hepática mostró degeneración aguda masiva de hepatocitos e infiltrado inflamatorio mixto masivo (principalmente linfocitos T CD8-positivos). El paciente se recuperó al estado inicial después del tratamiento con corticosteroides.

La administración de ZOLGENSMA[®] puede dar lugar a elevaciones de la aminotransferasa. Dos (2/44) pacientes en ensayos clínicos aumentaron los niveles de AST y ALT hasta 48 × ULN después de la infusión de ZOLGENSMA[®]. Estos pacientes, que por lo demás eran asintomáticos con bilirrubina total normal, fueron tratados con corticosteroides sistémicos y las anomalías se resolvieron sin secuelas clínicas.

Antes de la infusión de ZOLGENSMA[®], evalúe la función hepática mediante un examen clínico y pruebas de laboratorio (aminotransferasas hepáticas [AST y ALT], nivel de bilirrubina total y tiempo de protrombina). Continúe monitoreando la función hepática durante al menos 3 meses después de la infusión de ZOLGENSMA[®] (semanalmente durante el primer mes, y luego cada dos semanas durante el segundo y tercer mes, hasta que los resultados sean normales). Administre corticosteroides sistémicos antes y después de la infusión de ZOLGENSMA[®].

Trombocitopenia

Se observaron disminuciones transitorias en el recuento de plaquetas, algunas de las cuales cumplieron con los criterios de trombocitopenia, en diferentes momentos después de la infusión de ZOLGENSMA[®]. Monitorear los recuentos de plaquetas antes de la infusión de ZOLGENSMA[®] y con regularidad con posterioridad (semanalmente durante el primer mes; cada dos semanas durante el segundo y tercer mes hasta que los recuentos de plaquetas vuelvan a los valores iniciales).

Troponina-I Elevada

Se observaron aumentos transitorios en los niveles de troponina I cardíaca (hasta 0,176 µg/L) después de la infusión de ZOLGENSMA[®] en ensayos clínicos. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. Sin embargo, se observó toxicidad cardíaca en estudios en animales. Monitorear los valores de troponina-I antes de la infusión de ZOLGENSMA[®] y con regularidad durante al menos 3 meses con posterioridad (semanalmente durante el primer mes; cada dos semanas durante el segundo y tercer mes hasta que los valores de troponina-I vuelvan a los valores iniciales).

Microangiopatía trombótica

Se ha notificado microangiopatía trombótica (MAT) con el uso de ZOLGENSMA[®] después de la comercialización (Ver “Reacciones adversas”). La microangiopatía trombótica se caracteriza por la presencia de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y lesión renal aguda. Se han informado casos al cabo de aproximadamente una semana después de la infusión de ZOLGENSMA[®]. En algunos casos se identificó que la activación simultánea del sistema inmunitario (p. ej., infecciones, vacunaciones) es un factor que contribuye a la manifestación de este trastorno.

La trombocitopenia es una característica fundamental de la microangiopatía trombótica, por lo que es necesario controlar los recuentos de plaquetas (Ver “Trombocitopenia”), así como los signos y síntomas de microangiopatía trombótica, tales como hipertensión, aumento de la equimosis, convulsiones y disminución de la diuresis. Si se presentan signos clínicos, síntomas o resultados de laboratorio compatibles con la microangiopatía trombótica, deben tratarse según indicación clínica.

PRECAUCIONES

Interacciones

Cuando sea posible, ajuste el programa de vacunación del paciente para que se adapte a la administración concomitante de corticosteroides antes y después de la infusión de ZOLGENSMA[®]. Ciertas vacunas, como la MMR y la varicela, están contraindicadas para pacientes con una dosis sustancialmente inmunosupresora de esteroides (es decir, ≥ 2 semanas después de recibir diariamente 20 mg o 2 mg/kg de peso corporal de prednisona o

equivalente). La profilaxis estacional contra el Virus Sincicial Respiratorio no se encuentra descartada.

Embarazo Resumen de los Riesgos

No existen datos disponibles sobre el uso de ZOLGENSMA[®] en mujeres embarazadas. No se realizaron estudios de toxicidad reproductiva y en el desarrollo con ZOLGENSMA[®].

En la población general de los EEUU, el riesgo de base estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Lactancia Resumen de los Riesgos

No existe información alguna referida a la presencia de ZOLGENSMA[®] en la leche humana, a los efectos sobre los lactantes amamantados ni a los efectos sobre la producción de leche. Se deben considerar los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de administrar ZOLGENSMA[®] a la madre y todos los posibles efectos adversos en el lactante amamantado que puede causar ZOLGENSMA[®] o la enfermedad subyacente de la madre.

Uso Pediátrico

No se recomienda la administración de ZOLGENSMA[®] en recién nacidos prematuros antes de alcanzar la edad gestacional completa porque el tratamiento concomitante con corticosteroides puede afectar adversamente el desarrollo neurológico. Retrasar la infusión de ZOLGENSMA[®] hasta alcanzar la edad gestacional completa correspondiente.

No hay información sobre si la lactancia materna debe restringirse en las madres que pueden ser seropositivas a los anticuerpos anti-AAV9.

La seguridad de ZOLGENSMA[®] se estudió en pacientes pediátricos que recibieron la infusión de ZOLGENSMA[®] a la edad de 0,3 a 7,9 meses (rango de peso: 3,0 kg a 8,4 kg)].

La eficacia de ZOLGENSMA[®] se estudió en pacientes pediátricos que recibieron la infusión de ZOLGENSMA[®] a la edad de 0,5 a 7,9 meses (rango de peso: 3,6 kg a 8,4 kg)

Insuficiencia Hepática

Un paciente que recibió ZOLGENSMA[®] desarrolló una lesión hepática seria y aguda; ese paciente tenía niveles elevados de aminotransferasa antes de la infusión de ZOLGENSMA[®]. En ensayos clínicos, se observó una elevación de las aminotransferasas en pacientes después de la infusión de ZOLGENSMA[®].

REACCIONES ADVERSAS Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia \geq 5%) aminotransferasas elevadas y vómitos.

Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos de seguridad descritos en esta sección reflejan la exposición a ZOLGENSMA® en cuatro estudios abiertos realizados en los Estados Unidos, incluyendo un ensayo clínico completo, dos ensayos clínicos en curso y un estudio en curso de seguimiento observacional a largo plazo del ensayo completo. Un total de 44 pacientes con AME recibieron infusión intravenosa de ZOLGENSMA®, 41 pacientes en o por encima de la dosis recomendada, y 3 pacientes en una dosis menor. La población de pacientes varió de 0,3 meses a 7,9 meses en el momento de la infusión (rango de peso: 3,0 kg a 8,4 kg).

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 5\%$) observadas en los 4 estudios se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: Reacciones Adversas Después del Tratamiento con ZOLGENSMA® (N = 44)

Reacciones Adversas	Pacientes n (%)
Aminotransferasas elevadas ^{ab} (> ULN)	12 (27,3%)
Vómitos	3 (6,8%)

ULN = límite superior del intervalo normal de valores.

a Las aminotransferasas elevadas incluyen la elevación de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST).

b En el ensayo clínico completo, se inscribió a un paciente (el primer paciente infundido en ese estudio) antes de la enmienda al protocolo que instituyó la administración de prednisolona antes y después de la infusión de ZOLGENSMA®.

Un paciente en un ensayo clínico en curso fuera de los Estados Unidos presentó inicialmente con insuficiencia respiratoria 12 días después de la infusión de ZOLGENSMA® y se descubrió que tenía virus sincicial respiratorio (RSV) y parainfluenza en las secreciones respiratorias. El paciente tuvo episodios de hipotensión seria, seguidos de convulsiones, y se descubrió que tenía leucoencefalopatía (defectos de la sustancia blanca del cerebro) aproximadamente 30 días después de la infusión de ZOLGENSMA®. El paciente murió después de la suspensión del soporte vital 52 días después de la infusión de ZOLGENSMA®.

Reacciones Adversas de casos de reportes espontáneos y literatura (Frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas han sido derivadas de experiencia post-comercialización con ZOLGENSMA® mediante casos de reporte espontáneo o casos de literatura. Debido a que estas reacciones han sido reportadas voluntariamente, no es posible estimar su frecuencia exactamente, la cual es por ellos categorizada como desconocida. Las reacciones adversas se listan de acuerdo a la clasificación de órganos en MedDRA.

Tabla 3 Reacciones Adversas de casos de reportes espontáneos y literatura-(Frecuencia desconocida)

Desordenes de la sangre y del sistema linfático
Microangiopatía trombótica
Desórdenes generales y del sitio de administración
Pirexia

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos de ZOLGENSMA[®], los pacientes debían tener títulos de anticuerpos anti-AAV9 iniciales de $\leq 1:50$, medidos mediante un ensayo inmunoenzimático (ELISA). La evidencia de exposición previa a AAV9 era poco común. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de ZOLGENSMA[®] en pacientes con títulos de anticuerpos anti-AAV9 superiores a 1:50. Realice la prueba inicial para determinar la presencia de anticuerpos anti-AAV9 antes de la infusión de ZOLGENSMA[®]. Se puede repetir la prueba si los títulos de anticuerpos anti-AAV9 son $>1:50$.

Después de la infusión de ZOLGENSMA[®], se produjeron aumentos con respecto al valor inicial en los títulos de anticuerpos anti-AAV9 en todos los pacientes. En el ensayo clínico completo, los títulos de anticuerpos anti-AAV9 alcanzaron al menos 1:102.400 en cada paciente, y los títulos excedieron 1:819.200 en la mayoría de los pacientes. No se ha evaluado la administración repetida de ZOLGENSMA[®] en presencia de títulos altos de anticuerpos anti-AAV9.

Información para profesionales médicos

El producto Zolgensma[®] cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

SOBREDOSIFICACIÓN

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247 Hospital A.
Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*

Información para el paciente

Lesión Hepática Seria y Aguda y Aminotransferasas Elevadas

Informar a los cuidadores que ZOLGENSMA[®] podría aumentar los niveles de enzimas hepáticas y causar una lesión hepática seria y aguda. Informar a los cuidadores que los pacientes recibirán un medicamento corticosteroide oral antes y después de la infusión con ZOLGENSMA[®] y se someterán a análisis de sangre regulares para controlar la función hepática. Aconseje a los cuidadores que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica inmediatamente si la

piel y/o la parte blanca de los ojos del paciente parecen amarillentos, o si el paciente pierde una dosis de corticosteroides o la vomita.

Vacunación Antes y Después de la Infusión con ZOLGENSMA®

Aconseje a los cuidadores que consulten con su proveedor de atención médica para determinar si es necesario realizar ajustes en el calendario de vacunación del paciente durante el uso de corticosteroides. Informar a los cuidadores que, cuando sea posible, el calendario de vacunación debe ajustarse adecuadamente para acomodar el tratamiento con corticosteroides. Se recomienda la profilaxis contra el virus sincicial respiratorio.

Los cuidadores deben saber que una infección respiratoria viral (por ejemplo, resfrío, gripe o bronquiolitis) antes o después de la infusión de ZOLGENSMA® puede provocar complicaciones más graves. Aconsejar a los cuidadores sobre los signos de una posible infección respiratoria viral, como tos, sibilancias, estornudos, secreción nasal, dolor de garganta o fiebre. Los cuidadores deben ponerse en contacto con su proveedor de atención médica inmediatamente si observan cualquiera de estos síntomas.

Trombocitopenia

Informar a los cuidadores que ZOLGENSMA® podría disminuir el conteo plaquetario y aumentar el riesgo de hematomas o sangrado. Aconseje a los cuidadores que busquen atención médica si el paciente experimenta moretones o sangrado inesperados.

Eliminación de Vectores

La eliminación temporal de vectores de ZOLGENSMA® ocurre principalmente a través de los desechos corporales. Aconseje a los cuidadores sobre el manejo adecuado de las heces de los pacientes; los procedimientos recomendados incluyen sellar los pañales desechables en bolsas de basura desechables y luego desecharlos en la basura normal. Proporcione instrucciones a los cuidadores y a los miembros de la familia con respecto a la higiene adecuada de las manos al entrar en contacto directo con los desechos corporales del paciente. Estas precauciones deben seguirse durante un mes después de la infusión de ZOLGENSMA®.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

- El producto es transportado desde la planta hasta el centro de aplicación congelado a ≤ -60 °C.
- Una vez recibido, colocar inmediatamente el kit en heladera a una temperatura de 2°C a 8°C.
- ZOLGENSMA es estable durante 14 días desde su recepción cuando se almacena de 2°C a 8°C
- **NO VOLVER A CONGELAR.**
- Se debe utilizar dentro de los 14 días siguientes a su recepción.
- Mantener en su envase original hasta su aplicación.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

PRESENTACIONES

ZOLGENSMA[®] se suministra en un kit que contiene de 2 a 9 viales. Los viales se suministran en 2 volúmenes de llenado: 5,5 mL u 8,3 mL.

ZOLGENSMA[®] tiene una concentración nominal de $2,0 \times 10^{13}$ vg/mL, y cada vial contiene un volumen extraíble no inferior a 5,5 mL u 8,3 mL.

ZOLGENSMA[®] se suministra como un kit personalizado para satisfacer los requisitos de dosificación de cada paciente y cada kit contiene:

- Dos (2) a nueve (9) viales de ZOLGENSMA[®] (ver abajo)

Los tamaños de los kits se proporcionan en la Tabla 4

Tabla 4: Tamaños de los Kits de ZOLGENSMA[®]

Peso del Paciente (kg)	Configuración de los Kits de ZOLGENSMA [®]		
	Vial de 5,5 mL	Vial de 8,3 mL	Viales Totales por Kit
2,6 – 3,0	0	2	2
3,1 – 3,5	2	1	3
3,6 – 4,0	1	2	3
4,1 – 4,5	0	3	3
4,6 – 5,0	2	2	4
5,1 – 5,5	1	3	4
5,6 – 6,0	0	4	4
6,1 – 6,5	2	3	5
6,6 – 7,0	1	4	5
7,1 – 7,5	0	5	5
7,6 – 8,0	2	4	6
8,1 – 8,5	1	5	6
8,6 – 9,0	0	6	6
9,1 – 9,5	2	5	7
9,6 – 10,0	1	6	7
10,1 – 10,5	0	7	7
10,6 – 11,0	2	6	8

11,1 – 11,5	1	7	8
11,6 – 12,0	0	8	8
12,1 – 12,5	2	7	9
12,6 – 13,0	1	8	9
13,1 – 13,5	0	9	9

^a La concentración nominal del vial es de $2,0 \times 10^{13}$ vg/mL, y contiene un volumen extraíble no inferior a 5,5 mL. ^b La concentración nominal del vial es de $2,0 \times 10^{13}$ vg/mL, y contiene un volumen extraíble no inferior a 8,3 mL.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N°

® Marca Registrada

Elaborado en: Avexis Inc, 1940, USG Drive, Libertyville, Illinois, Estados Unidos.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 – C.P. C1429DUC, Buenos Aires – Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111 www.novartis.com.ar

Este medicamento es libre de Gluten



CDS: 28 Ago 2020

Tracking Number: 2020-PSB/GLC-1134-e



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROYECTO DE PROSPECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.19 17:52:45 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.19 17:52:46 -03:00



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 14 DE ENERO DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 484
CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica **CERTIFICADO N° 59372** (ANMAT), certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: NOVARTIS ARGENTINA S.A.

DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ZOLGENSMA

Nombre Genérico (IFA/s): ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC

Concentración: ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC 2.0 x 10¹³ vg/ml

Forma farmacéutica: suspensión para infusión intravenosa

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gov.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CQ TE CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Suspensión para Infusión Intravenosa – Cantidad por mililitro

Principio/s Activo/s Nombre Común	Contenido	Unidad de medida
ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC	2.0 X 1013	VG/ML

Excipientes	Contenido	Unidad de medida
Trometamina	2.42	mg/ml
Cloruro de magnesio	0.20	mg/ml
Cloruro de sodio	11.7	mg/ml
Polaxamero 188	0.05	mg/ml
Ácido clorhídrico	csp pH	
Agua para inyección	csp 1ml	

Formula completa por vial de 5.5 ml

Principio/s Activo/s Nombre Común	Contenido	Unidad de medida
ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC	1.1 X 1014	VG/ML

Excipientes	Contenido	Unidad de medida
Trometamina	13.3	mg/ml
Cloruro de magnesio	1.1	mg/ml
Cloruro de sodio	64.4	mg/ml
Polaxamero 188	188 0.28	mg/ml
Ácido clorhídrico	csp pH	
Agua para inyección	csp 1ml	

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gov.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
COTE CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Formula completa por vial de 8.3 ml

Principio/s Activo/s Nombre Común	Contenido	Unidad de medida
ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC	1.7 X 10 ¹⁴	VG/ML

Excipientes	Contenido	Unidad de medida
Trometamina	20.1	mg/ml
Cloruro de magnesio	1.7	mg/ml
Cloruro de sodio	97.1	mg/ml
Polaxamero 188	188 0.42	mg/ml
Ácido clorhídrico	csp pH	
Agua para inyección	csp 1ml	

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s:

Biotecnológico

Envase Primario: viales de plástico transparente de polímero de olefina cíclica (cristal zenith)

Presentaciones:

El producto se presenta como kit personalizado para satisfacer los requisitos de dosificación para cada paciente. El kit se encuentra conformado por 2 o 9 viales de plástico transparente de polímero de olefina cíclica (cristal zenith)

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
COTE CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Peso del Paciente (kg)	Configuración de los Kits de ZOLGENSMA [®]		
	Vial de 5,5 mL ^a	Vial de 8,3 mL ^b	Viales Totales por Kit
2,6 – 3,0	0	2	2
3,1 – 3,5	2	1	3
3,6 – 4,0	1	2	3
4,1 – 4,5	0	3	3
4,6 – 5,0	2	2	4
5,1 – 5,5	1	3	4
5,6 – 6,0	0	4	4
6,1 – 6,5	2	3	5
6,6 – 7,0	1	4	5
7,1 – 7,5	0	5	5
7,6 – 8,0	2	4	6
8,1 – 8,5	1	5	6
8,6 – 9,0	0	6	6
9,1 – 9,5	2	5	7
9,6 – 10,0	1	6	7
10,1 – 10,5	0	7	7
10,6 – 11,0	2	6	8
11,1 – 11,5	1	7	8
11,6 – 12,0	0	8	8
12,1 – 12,5	2	7	9
12,6 – 13,0	1	8	9
13,1 – 13,5	0	9	9

^a La concentración nominal del vial es de $2,0 \times 10^{13}$ vg/mL, y contiene un volumen extraíble no inferior a 5,5 mL.

^b La concentración nominal del vial es de $2,0 \times 10^{13}$ vg/mL, y contiene un volumen extraíble no inferior a 8,3 mL.

Período de vida útil: Periodo de vida útil: 12 meses a ≤ -60 °C .

Forma de conservación: El producto es transportado desde la planta hasta el centro de aplicación congelado a ≤ -60 °C. Una vez recibido colocar inmediatamente en heladera a una temperatura de 2°C a 8°C. No volver a congelar ZOLGENSMA es estable durante 14 días cuando se almacena de 2°C a 8°C. Se debe utilizar dentro de los 14 días siguientes a su recepción.

Mantener en su envase original hasta su aplicación.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gov.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
COTE CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía de administración: infusión intravenosa

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s:

Terapia génica basada en vectores virus adeno-asociados indicada para el tratamiento de pacientes pediátricos menores de 2 años con atrofia muscular espinal (AME) con mutaciones bialélicas en el gen de la motoneurona de la supervivencia 1 (SMN1)

3. DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO

Fabricación del principio activo y del producto terminado

AveXis Inc. Division de Novartis A/G de trabajo)

3.1 NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION, IMPORTACION EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

Novartis Argentina S.A., domicilio legal en Ramallo 1851 (C1429DUC), Capital Federal y laboratorios en Domingo de Acassuso 3780 (B1636ETT), 2º Piso, Olivos, Vicente López – Pcia. Buenos Aires, inscripta en el Registro Nacional con Certificado habilitante N° 7209

Expediente N° 1-47-2002-116-20-3

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gov.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
COTE CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la disposición autorizante.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central

Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina

Alsina 665/671, CABA

Sede INAME

Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL

Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos

Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza

Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba

Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres

Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas

Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé

Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé



Ministerio de Salud
Argentina



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: CERTIFIC 2002-116-20-3

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.06 12:24:47 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.06 12:24:48 -03:00