



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-957-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 1 de Febrero de 2022

Referencia: 1-47-2002-27-22-2

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-27-22-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma Novartis Argentina S.A. solicita autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZOLGENSMA / ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC, autorizada por el Certificado N° 59.372.

Que la solicitud presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463 y Decreto 150/92

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorizace a NOVARTIS SA los nuevos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZOLGENSMA / ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC, autorizada por el

Certificado N° 59.372 adjuntados como IF-2022-09466115-APN-DECBR#ANMAT e IF-2022-09466427-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 59.372, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-2002-27-22-2

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.02.01 16:17:10 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.01 16:17:13 -03:00

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,
Poloxamero 188 0,28 mg, Ácido clorhídrico c.s.p pH, Agua para inyección c.s.p. 5,5 ml

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, Poloxamero 188 0,42 mg, Ácido clorhídrico c.s.p pH, Agua para inyección c.s.p. 8,3 ml

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).

Limitaciones de Uso

- La seguridad y eficacia de la administración repetida de Zolgensma® no ha sido evaluada (ver sección Inmunogenicidad)
- El uso de Zolgensma® en pacientes con AME avanzada (por ejemplo, con parálisis completa de extremidades, dependencia de ventilación permanente) no ha sido evaluado (ver sección Estudios Clínicos)

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 con atrofia muscular espinal con mutaciones bialélicas en el gen *SMN1* se evaluó en cuatro ensayos clínicos sin enmascaramiento y con un solo grupo.

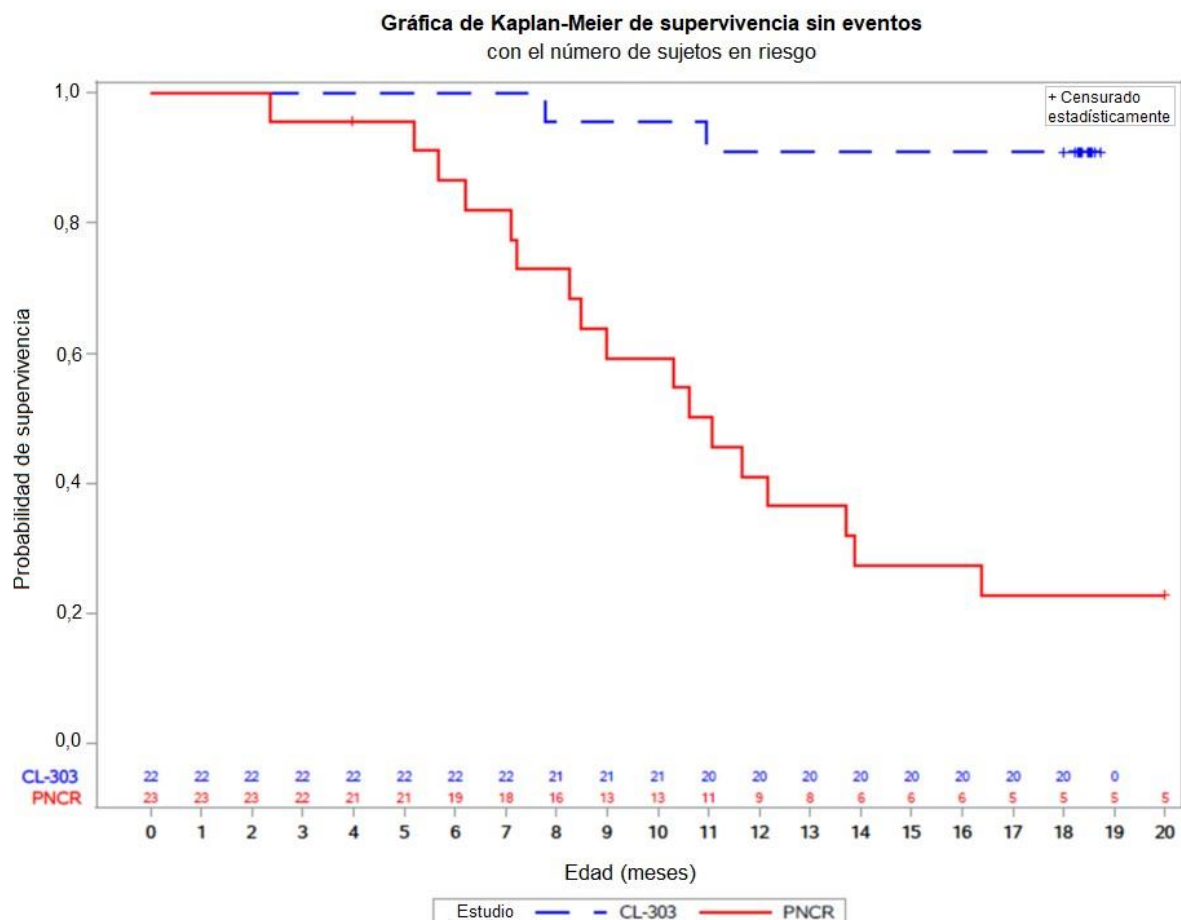
Estudio AVXS-101-CL-303 de fase III en pacientes con AME

El estudio AVXS-101-CL-303 (en adelante, estudio CL-303) es un estudio ya finalizado de fase III, sin enmascaramiento, con un solo grupo y una sola dosis de administración intravenosa de Zolgensma® en la dosis terapéutica ($1,1 \times 10^{14}$ gv/kg). Participaron 22 pacientes con AME de inicio en la lactancia y dos copias de *SMN2*. Antes del tratamiento con Zolgensma®, ninguno de los 22 pacientes precisó apoyo con ventilación mecánica no invasiva (VNI), y todos podían alimentarse por vía oral exclusivamente (es decir, no precisaban alimentación no oral). La puntuación media en la prueba infantil de trastornos neuromusculares del hospital de niños de Filadelfia (CHOP-INTEND) al inicio era de 32,0 (intervalo de 18 a 52). La edad media de los 22 pacientes en el momento del tratamiento era de 3,7 meses (intervalo de 0,5 a 5,9 meses).

De los 22 pacientes que participaron, 21 sobrevivieron sin respiración asistida permanente (es decir, supervivencia sin eventos) hasta al menos los 10,5 meses de edad, 20 pacientes sobrevivieron hasta

al menos los 14 meses de edad (criterio coprincipal de valoración de la eficacia) y 20 sobrevivieron sin eventos hasta los 18 meses de edad. Tres pacientes no completaron el estudio, dos de los cuales presentaron un evento (muerte o respiración asistida permanente), lo que supone un 90,9% (IC del 95%: 79,7%; 100,0%) de supervivencia sin eventos (con vida sin necesidad de respiración asistida permanente) a los 14 meses de edad (figura siguiente)

Figura Tiempo (meses) hasta el fallecimiento o el uso de respiración asistida permanente en el estudio CL-303



PNCR = Red de investigación clínica neuromuscular pediátrica, cohorte de evolución natural

En los 14 pacientes del estudio CL-303 que alcanzaron el hito de sedestación autónoma durante al menos 30 segundos en cualquier visita durante el estudio, la mediana de edad cuando el hito se demostró por primera vez fue de 12,6 meses (intervalo de 9,2 a 18,6 meses). Trece pacientes (59,1%) confirmaron el hito de sedestación autónoma durante al menos 30 segundos en la visita del mes 18 (criterio coprincipal de valoración; $p < 0,0001$). Un paciente alcanzó el hito de sedestación autónoma durante 30 segundos a los 16 meses de edad, pero este hito no se confirmó en la visita del mes 18. Los hitos de desarrollo confirmados por vídeo en los pacientes del estudio CL-303 se resumen en la tabla siguiente.

Tabla Mediana de tiempo hasta el logro de hitos motores confirmados por vídeo en el estudio CL-303

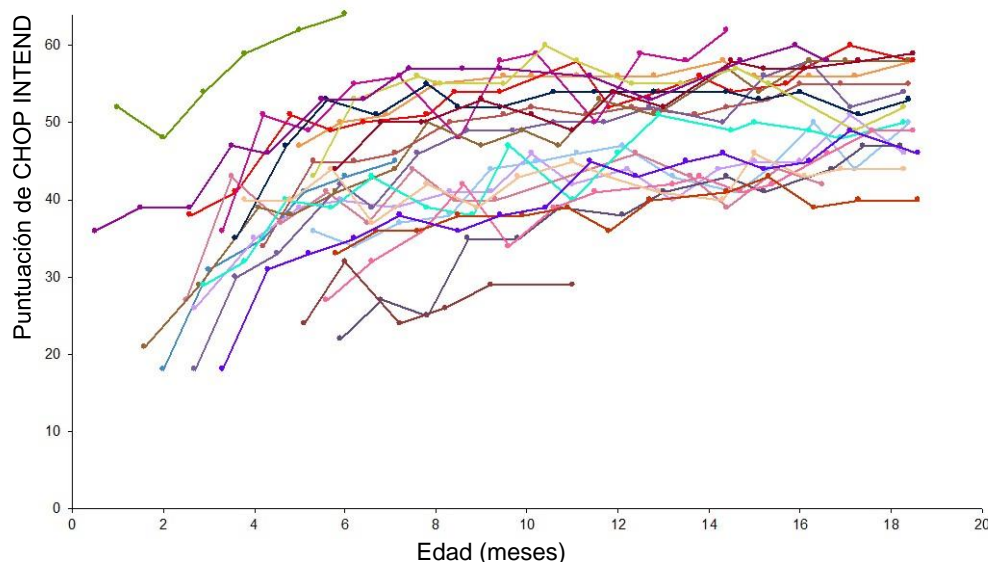
Hito confirmado por vídeo	Número de pacientes que alcanzaron el hito <i>n/N (%)</i>	Mediana de edad al alcanzar el hito (meses)	Intervalo de confianza del 95%
Control cefálico	17/20* (85,0)	6,8	(4,77; 7,57)
Voltearse de lado	13/22 (59,1)	11,5	(7,77; 14,53)
Sentarse sin ayuda durante 30 segundos	14/22 (63,6)	12,5	(10,17; 15,20)
Sentarse sin ayuda durante al menos 10 segundos	14/22 (63,6)	13,9	(11,00; 16,17)

* Dos pacientes presentaron control cefálico en la evaluación clínica al inicio.

Un paciente (4,5%) también podía andar con ayuda a los 12,9 meses. Teniendo en cuenta la evolución natural de la enfermedad, no cabría esperar que los pacientes que reúnan los criterios de selección adquiriesen la capacidad de sentarse sin ayuda, y se esperaría que solo alrededor del 25% de estos pacientes sobreviva (es decir, sigan con vida sin necesidad de respiración asistida permanente) después de los 14 meses de edad. Además, 18 de los 22 pacientes no precisaban respiración asistida a los 18 meses de edad.

También se observaron mejoras en la función motora, según se midió mediante CHOPINTEND, véase la figura siguiente. Hubo 21 pacientes (95,5%) que alcanzaron una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 pacientes (63,6%) que alcanzaron una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 50 y 9 pacientes (40,9%) que alcanzaron una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 58 . Los pacientes con AME de tipo 1 no tratada casi nunca alcanzan una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 40 .

Figura Puntuaciones de CHOP-INTEND de la función motora en el estudio CL-303 (N=22)



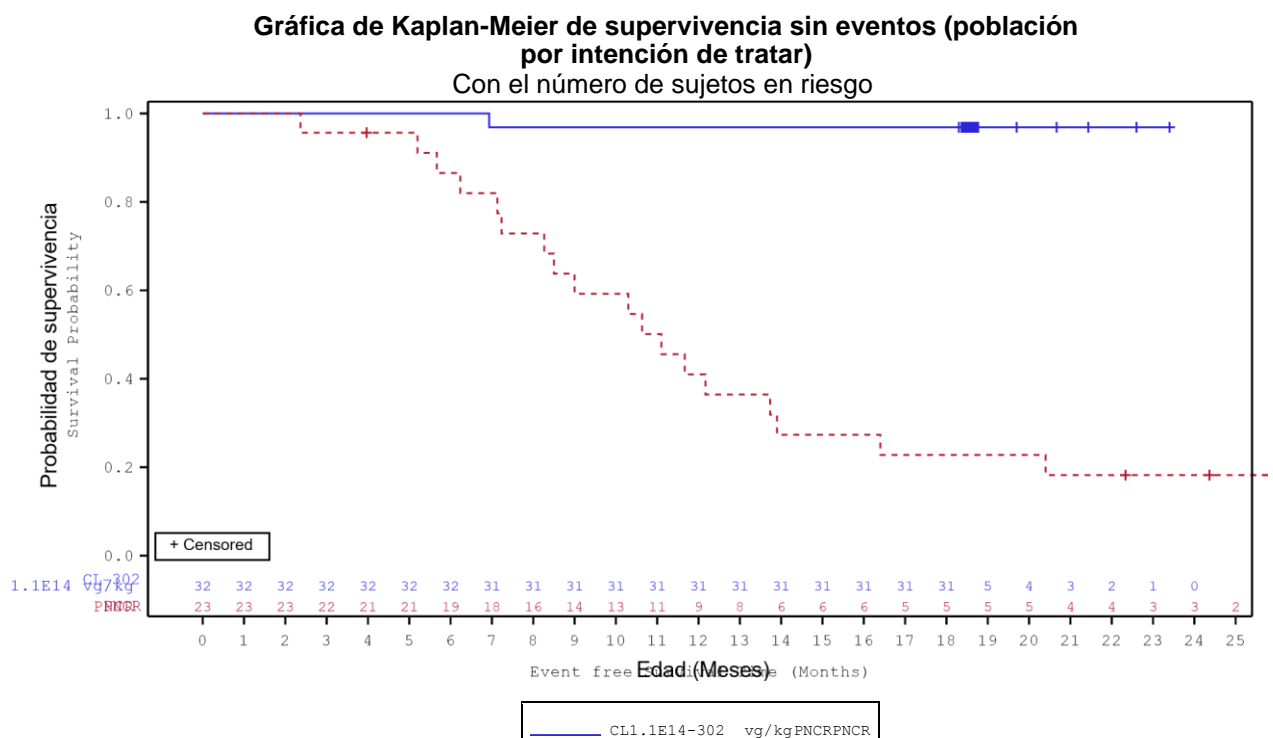
Estudio AVXS-101-CL-302 de fase III en pacientes con AME

El estudio AVXS-101-CL-302 (en adelante, estudio CL-302) es un estudio ya finalizado de fase III, sin enmascaramiento y de un solo grupo, en el que Zolgensma® se administró solo una vez por vía intravenosa en la dosis terapéutica ($1,1 \times 10^{14}$ gv/kg). Participaron 33 pacientes con AME de inicio en la lactancia y dos copias de *SMN2*. Antes del tratamiento con Zolgensma®, 9 pacientes (27,3%) habían recibido ventilación asistida y 9 pacientes (27,3%) habían recibido apoyo nutricional. La puntuación media de CHOP-INTEND de los 33 pacientes al inicio fue de 27,9 (intervalo de 14 a 55). La edad media de los 33 pacientes en el momento del tratamiento era de 4,1 meses (intervalo de 1,8 a 6,0 meses).

De los 33 pacientes inscritos (población de eficacia [completadores]), uno (3%) recibió la dosis fuera del intervalo etario especificado en el protocolo y, por lo tanto, no se incluyó en la población de análisis por intención de tratar (IDT). De los 32 pacientes de la población IDT, uno (3%) falleció durante el estudio debido a la progresión de la enfermedad.

De los 32 pacientes de la población IDT, 14 (43,8%) lograron el hito de sedestación sin ayuda durante al menos 10 segundos en cualquier visita, incluida la del mes 18 (criterio de eficacia principal). La mediana de edad cuando se logró este hito por primera vez era de 15,9 meses (intervalo: 7,7 a 18,6 meses). Treinta y un pacientes (96,9%) de la población IDT sobrevivieron sin respiración asistida permanente (es decir, hubo supervivencia sin eventos) hasta ≥ 14 meses de edad (criterio de eficacia secundario, véase la figura a continuación).

Figura Tiempo (meses) hasta el fallecimiento o el uso de respiración asistida permanente en el estudio CL-302



PNCR = Red de investigación clínica neuromuscular pediátrica, cohorte de evolución natural

En la tabla siguiente se resumen los hitos adicionales del desarrollo confirmados por vídeo en los pacientes de la población de eficacia (completadores) del estudio CL-302 en cualquier visita hasta la visita del mes 18 (inclusive)

Tabla Mediana de tiempo hasta el logro de hitos motores confirmados por vídeo en el estudio CL-302 (población de eficacia [completadores])

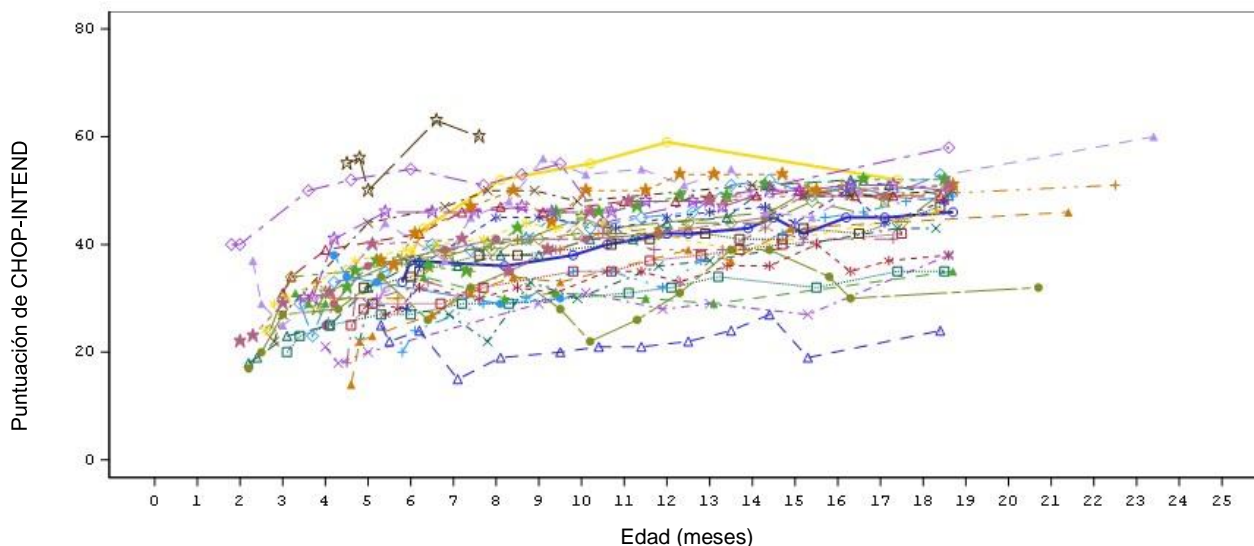
Hito confirmado por vídeo	Número de pacientes que lograron el hito n/N(%)	Mediana de edad al lograr el hito (meses)	Intervalo de confianza del 95%
Control cefálico	23/30* (76.7)	8.0	(5.8, 9.2)
Voltearse de lado	19/33 (57.6)	15.3	(12.5, 17.4)
Sentarse sin ayuda durante al menos 30 segundos	16/33 (48.5)	14.3	(8.3, 18.3)

* Tres pacientes presentaron control cefálico en la evaluación clínica al inicio.

Un paciente (3%) logró los hitos motores de gatear, ponerse de pie con ayuda, permanecer de pie solo, caminar con ayuda y caminar solo a la edad de 18 meses.

De los 33 pacientes inscritos, 24 (72,7%) lograron una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 (42,4%) lograron una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 50 y 3 (9,1%) lograron una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 58 (véase la Figura siguiente). Los pacientes con AME de tipo 1 no tratada casi nunca logran una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 40 .

*Figura Puntuaciones de la función motora de CHOP-INTEND en el estudio CL-302 (población de eficacia [completadores]; N = 33)**

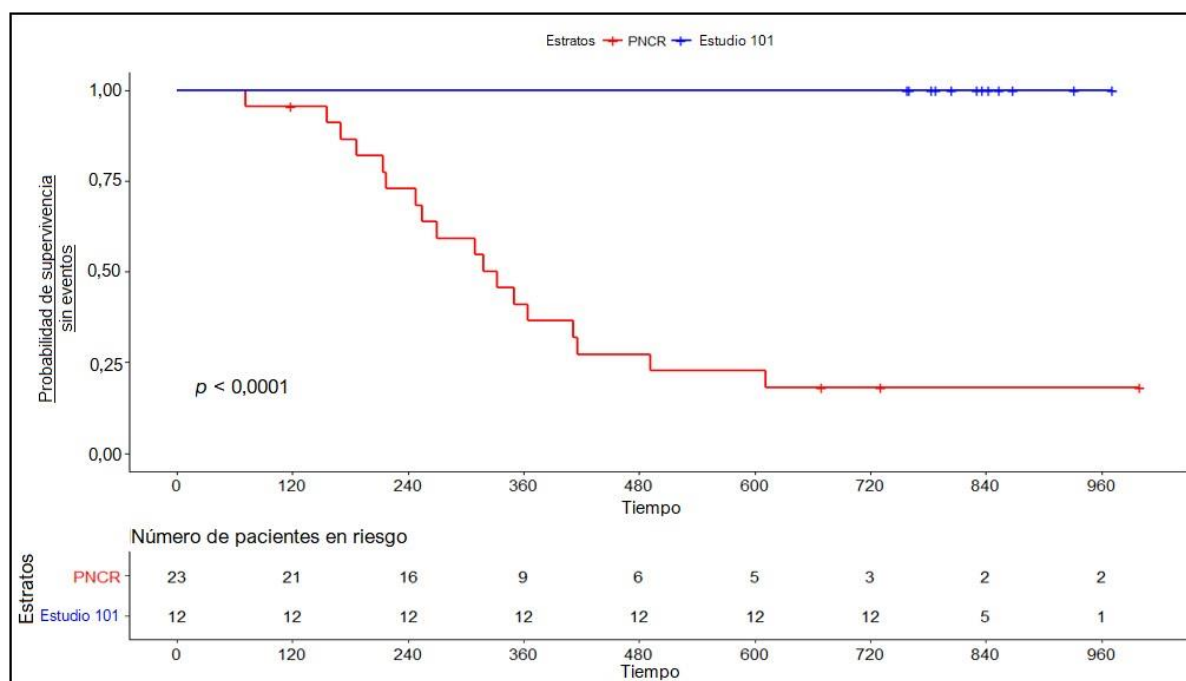


*Nota: La puntuación total calculada informáticamente para un paciente (---●---) en el mes 7 (puntuación total = 3) se considera inválida. No se puntuaron todos los ítems y la puntuación total debería haberse establecido en Ausente (es decir, no calculada).

Estudio AVXS-101-CL-101 de fase I en pacientes con AME

Los resultados observados en el estudio CL-303 están respaldados por el estudio AVXS-101CL-101 finalizado (ensayo de fase I en pacientes con AME de tipo 1; en adelante estudio CL101), en el que se administró Zolgensma® como infusión intravenosa única a 12 pacientes que pesaban entre 3,6 y 8,4 kg (0,9-7,9 meses de edad). A los 14 meses de edad, ninguno de los pacientes tratados presentaba eventos, es decir que seguían vivos sin necesidad de respiración asistida permanente, en comparación con el 25% en la cohorte de evolución natural de la enfermedad. Al final del estudio (24 meses después de la administración), ninguno de los pacientes tratados presentaba eventos, en comparación con menos del 8% en la cohorte de evolución natural; véase la figura a continuación.

Figura Tiempo (días) hasta el fallecimiento o el uso de respiración asistida permanente en el estudio CL-101



PNCR = Red de investigación clínica neuromuscular pediátrica, cohorte de evolución natural.

A los 24 meses de seguimiento después de la administración de la dosis, 10 de los 12 pacientes podían sentarse sin ayuda durante ≥ 10 segundos, 9 pacientes podían sentarse sin ayuda durante ≥ 30 segundos, y 2 pacientes podían ponerse de pie y sentarse sin ayuda. Diez de los 12 pacientes del estudio CL-101 continúan en seguimiento en un estudio a largo plazo (durante un máximo de 6,6 años desde la administración) y los diez estaban vivos y sin respiración asistida el 23 de mayo de 2021. Todos los pacientes habían conservado los hitos previamente conseguidos o habían logrado nuevos hitos, como sentarse con ayuda, ponerse de pie con ayuda y caminar sin ayuda. Cinco de los 10 pacientes no recibían tratamiento concomitante con nusinersén o risdiplam durante el estudio a largo plazo. Por tanto, el mantenimiento de la eficacia y la consecución de hitos en los otros cinco pacientes no se pueden atribuir a Zolgensma® en exclusiva. El hito de ponerse en pie con ayuda fue logrado de nuevas por dos pacientes que no habían recibido nusinersén ni risdiplam en ningún momento antes de la consecución de este hito.

Estudio AVXS-101-CL-304 de fase III en pacientes con AME presintomáticos

El estudio CL-304 es un ensayo clínico de fase III ya concluido, internacional, multicéntrico, sin enmascaramiento y de un solo grupo, en el que se administró una dosis única de Zolgensma® por vía intravenosa en pacientes recién nacidos presintomáticos de hasta 6 semanas de edad, que se prevé que presenten AME con dos (cohorte 1, $n = 14$) o tres (cohorte 2, $n = 15$) copias del gen de supervivencia motoneuronal 2 (*SMN2*).

Cohorte 1

Se hizo un seguimiento de los 14 pacientes tratados con dos copias de *SMN2* hasta los 18 meses de edad. Todos los pacientes sobrevivieron sin eventos hasta > 14 meses de edad sin respiración asistida.

Los 14 pacientes lograron sentarse sin ayuda durante al menos 30 segundos en alguna visita hasta los 18 meses de edad (criterio principal de valoración de eficacia), a edades comprendidas entre los 5,7 y los 11,8 meses; 11 de estos 14 pacientes lograron sentarse sin ayuda a los 279 días de edad o antes, el percentil 99 para el desarrollo de este hito. Nueve pacientes lograron el hito de caminar (64,3%). Los 14 pacientes lograron una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 58 en alguna visita hasta la visita de los 18 meses de edad. Ningún paciente precisó ventilación asistida ni apoyo nutricional durante el estudio.

Cohorte 2

Se hizo un seguimiento de los 15 pacientes tratados con tres copias de *SMN2* hasta los 24 meses de edad. Todos los pacientes sobrevivieron sin eventos hasta los 24 meses de edad sin respiración asistida.

Los 15 pacientes lograron ponerse de pie sin ayuda durante al menos 3 segundos (criterio principal de valoración de eficacia) a edades comprendidas entre los 9,5 meses y los 18,3 meses de edad; 14 de estos 15 pacientes lograron ponerse de pie sin ayuda a los 514 días de edad o antes, el percentil 99 para el desarrollo de este hito. Catorce pacientes (93,3%) pudieron caminar al menos cinco pasos de manera autónoma.

Los 15 pacientes lograron una puntuación en las pruebas secundarias de las áreas motoras gruesa y fina Bayley-III de $> 4 \pm 2$ desviaciones estándar de la media para la edad en alguna visita posterior al inicio hasta los 24 meses de edad. Ningún paciente precisó ventilación asistida ni apoyo nutricional durante el estudio.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Tras la administración intravenosa en ratones recién nacidos, el vector y el transgén se distribuyeron ampliamente, con la máxima expresión observada en general en el corazón, el hígado, los pulmones y el músculo esquelético y con una expresión considerable en el encéfalo y la médula espinal. Los estudios pivotaes de toxicología en ratones, de 3 meses de duración, señalaron que los principales órganos en los que se observaba toxicidad eran el corazón y el hígado. Las observaciones relacionadas

con el onasemnogén abeparvovec en los ventrículos del corazón incluían inflamación, edema y fibrosis relacionados con la dosis. En las aurículas cardíacas se observó inflamación, trombosis, degeneración/necrosis del miocardio y fibroplasia. En la mayoría de los ratones, la mortalidad relacionada con el onasemnogén abeparvovec se asoció a la trombosis auricular, que se observó con la dosis de $2,4 \times 10^{14}$ gv/kg. La mortalidad en los demás ratones era desconocida, aunque se encontró degeneración/regeneración microscópica en los corazones de estos animales.

Las manifestaciones hepáticas en ratones comprendían hipertrofia hepatocelular, activación de las células de Kupffer y necrosis hepatocelular difusa. En estudios de toxicidad a largo plazo con la administración intravenosa e intratecal (no indicada para el uso) de onasemnogén abeparvovec a crías de primates no humanos, las manifestaciones hepáticas, como la necrosis de hepatocitos aislados y la hiperplasia de células ovaes, fueron parcial (i.v.) o completamente (i.t.) reversibles.

No se han realizado estudios de genotoxicidad, carcinogenicidad ni toxicidad para la función reproductora con el onasemnogén abeparvovec.

En un estudio de toxicología de 6 meses de duración efectuado en crías de primates no humanos, una única administración de onasemnogén abeparvovec a la dosis intravenosa recomendada, con o sin tratamiento con corticoides, provocó una inflamación aguda, de carácter mínimo o leve, de las células mononucleares y degeneración neuronal en los ganglios de la raíz posterior (GRP) y los ganglios de Gasser (GG) así como degeneración axónica o gliosis en la médula espinal. A los 6 meses, estas manifestaciones no progresivas mostraron una resolución completa en los ganglios de Gasser y una resolución parcial (menor incidencia o severidad) en los ganglios de la raíz posterior y la médula espinal. Luego de la administración intratecal de onasemnogén abeparvovec (no indicada para el uso), estas manifestaciones agudas, no progresivas, fueron de severidad mínima o moderada en crías de primates no humanos y mostraron resolución parcial o completa a los 12 meses. Estos hallazgos en los primates no humanos no se correlacionaron con observaciones clínicas, por lo que se desconoce su importancia clínica en humanos.

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^a (kg)	Volumen de la Dosis^a (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 ^b	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® kits.

Debido al mayor riesgo de presentar una respuesta inmunitaria sistémica grave, la administración de Zolgensma® se debe posponer en pacientes con infecciones simultáneas, hasta que la infección se haya resuelto o esté controlada. En el momento de administrar Zolgensma®, no debe haber signos ni síntomas clínicos evidentes de infección.

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 los siguientes análisis de laboratorio: creatinina y hemograma completo (incluyendo hemoglobina y recuento plaquetario), 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]. Los corticosteroides sistémicos no deben ser suspendidos abruptamente sino que debe disminuirse la dosis gradualmente.

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 por un período mayor si es necesario. Los corticosteroides sistémicos no deben ser suspendidos abruptamente sino que debe disminuirse la dosis gradualmente. o Consulte a un gastroenterólogo o hepatólogo pediátrico si los pacientes no responden adecuadamente al equivalente de 1 mg/kg/día de prednisolona oral. Si la terapia con corticosteroides orales no se tolera o no es efectiva, los corticosteroides intravenosos se pueden considerar clínicamente indicados (Ver Advertencias y Precauciones)

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

Antes de la infusión de Zolgensma® deben realizarse los siguientes análisis de laboratorio iniciales:

- Ensayo de anticuerpos contra el AAV9 (el análisis puede repetirse si se obtiene un título de anticuerpos anti-AAV9 superior a 1:50).
- Función hepática: alanina-transaminasa (ALT), aspartato-transaminasa (AST), bilirrubina total y tiempo de protrombina
- Creatinina
- Hemograma completo (debe incluir hemoglobina y cifra de plaquetas)
- Troponina-I

Después de la infusión de Zolgensma®, deben realizarse los siguientes análisis de laboratorio de forma periódica:

- Función hepática: ALT, AST, bilirrubina total y tiempo de protrombina
- Cifra de plaquetas
- Troponina-I

Tratamiento con corticoesteroides sistémicos antes y después de la infusión de Zolgensma®

Algunos pacientes presentaron aumentos transitorios de las transaminasas hepáticas tras el tratamiento con Zolgensma® (ver Reacciones adversas). Para controlar un posible aumento de las transaminasas hepáticas, todos los pacientes deben recibir corticoesteroides sistémicos por vía oral antes y después de la administración de Zolgensma® (ver Advertencias y Precauciones).

Tratamiento con corticoesteroides sistémicos antes de la infusión de Zolgensma®

Un día antes de la infusión de Zolgensma®, debe administrarse prednisolona por vía oral en una dosis de 1 mg/kg/d (o una dosis equivalente si se emplea otro corticoesteroide).

Tratamiento continuado con corticoesteroides sistémicos tras la infusión de Zolgensma®

- Se debe administrar una dosis diaria de 1 mg/kg/d de prednisolona (o una dosis equivalente si se emplea otro corticoesteroide) durante 30 días después de la infusión de Zolgensma®.
- Al final de los 30 días de tratamiento corticoesteroideo sistémico, debe controlarse el estado del hígado mediante una evaluación clínica y el análisis de las cifras de ALT, AST, bilirrubina total y tiempo de protrombina
- En el caso de pacientes con resultados no reseñables (exploración clínica, bilirrubina total normales, tiempo de protrombina, y cifras de ALT y AST inferiores a dos veces el LSN), los corticoesteroides sistémicos no deben ser suspendidos abruptamente sino que debe disminuirse gradualmente la dosis de corticoesteroide durante los próximos 28 días (ver Advertencias y Precauciones).
- Si las anomalías de la función hepática persisten, se debe continuar el tratamiento con corticoesteroides sistémicos (dosis equivalente a 1 mg/kg/d de prednisolona por vía oral) hasta que los valores de AST y ALT estén por debajo de dos veces el límite superior de la normalidad (LSN) y todas las demás evaluaciones regresen a los valores normales; después, debe reducirse gradualmente la dosis de corticoesteroides durante los próximos 28 días durante un período más prolongado si es necesario. Los corticoesteroides sistémicos no deben ser suspendidos abruptamente sino que debe disminuirse la dosis gradualmente. (ver Advertencias y Precauciones).
- Deben controlarse la función hepática durante al menos 3 meses tras la infusión de Zolgensma® (ver Advertencias y Precauciones).
- Considere la posibilidad de consultar a un gastroenterólogo o hepatólogo pediátrico si los pacientes no responden adecuadamente al equivalente de 1 mg/kg/d de prednisolona oral. Si la terapia con corticosteroides orales no se tolera o no es efectiva, los corticosteroides intravenosos se pueden considerar clínicamente indicados (Ver Advertencias y Precauciones)

Las variaciones respecto de estas recomendaciones quedan a criterio del médico responsable. Si el médico utiliza otro corticoesteroide en lugar de la prednisolona, deben tenerse en cuenta los mismos aspectos y enfoques, según corresponda, para reducir gradualmente la dosis de corticoesteroide luego de 30 días después de la infusión de Zolgensma®

Cuando sea factible, debe ajustarse el calendario de vacunación del paciente para permitir la administración concomitante del corticoesteroide antes y después de la infusión de Zolgensma® (ver Advertencias, Precauciones e Interacciones).

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zolgensma® en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

Se debe analizar con cuidado si conviene administrar Zolgensma® en pacientes con disfunción hepática (ver Advertencias y Precauciones).

Pacientes pediátricos

Se debe analizar con cuidado si conviene administrar Zolgensma® en recién nacidos prematuros (es decir, antes de que cumplan la edad gestacional a término). No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zolgensma® en estos pacientes.

Hay pocos datos acerca del tratamiento en pacientes de al menos 2 años de edad o con peso superior a 13,5 kg. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zolgensma® en estos pacientes.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

ADVERTENCIAS Hepatotoxicidad

- La administración del vector AAV puede aumentar las cifras de transaminasas, lo cual puede ser grave.
- Se han observado casos de lesión hepática grave aguda e insuficiencia hepática aguda.
- Los pacientes con disfunción hepática preexistente o infección vírica hepática aguda pueden correr mayor riesgo de presentar lesión hepática grave aguda o insuficiencia hepática aguda.
- En los ensayos clínicos con Zolgensma® no se han estudiado pacientes con concentraciones de ALT, AST o bilirrubina total (salvo casos de ictericia neonatal) $>2 \times$ LSN.
- Antes de la infusión, se debe evaluar la función hepática de todos los pacientes mediante una exploración clínica y análisis de laboratorio (p. ej., AST, ALT, bilirrubina total y tiempo de protrombina).
- A fin de atenuar el posible aumento de las transaminasas, se debe administrar un corticoesteroide sistémico a todos los pacientes antes y después de la infusión de Zolgensma®.
- Debe controlarse la función hepática durante al menos 3 meses tras la infusión.
- En pacientes con disfunción hepática preexistente deben sopesarse cuidadosamente los riesgos y beneficios de la infusión de Zolgensma® frente a los riesgos de no tratar al paciente.

Con el uso de Zolgensma® se han notificado casos de respuesta inmunitaria sistémica, incluida hepatotoxicidad inmunitaria, que normalmente se manifiesta con concentraciones elevadas de ALT o AST y a veces con lesión hepática grave aguda o insuficiencia hepática aguda. La hepatotoxicidad inmunitaria puede exigir el ajuste del régimen de tratamiento con corticoesteroides, bien prolongando su duración, aumentando la dosis o prolongando la disminución gradual de los corticoesteroides.

Las cifras de AST, ALT, bilirrubina total y tiempo de protrombina deben evaluarse antes de la infusión de Zolgensma®, y controlarse de forma semanal durante 30 días después de la administración de Zolgensma® y cada dos semanas durante otros 60 días hasta el final del período de disminución gradual de la dosis del corticoesteroide, o durante más tiempo de ser necesario. No debe considerarse la disminución gradual de la dosis de corticoesteroides sistémicos hasta que las cifras de AST y ALT sean inferiores al doble del límite superior de la normalidad ($<2 \times$ LSN).

Respuesta inmunitaria sistémica

Una infección simultánea (por ejemplo, respiratoria) podría aumentar el riesgo de una respuesta inmunitaria sistémica grave. Se recomienda una mayor vigilancia en el diagnóstico y el tratamiento activo de la infección. La administración de Zolgensma® debe posponerse en pacientes con infecciones simultáneas hasta que la infección se haya resuelto o esté controlada. Se recomienda la profilaxis estacional frente al virus respiratorio sincicial, que debe estar actualizada.

El médico responsable del tratamiento debe tener presente la posibilidad de que aparezca una insuficiencia suprarrenal al prolongar la duración del tratamiento con corticoesteroides o aumentar su dosis.

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 en las cifras de troponina I cardíaca tras la infusión de Zolgensma® (ver Reacciones adversas). Las cifras elevadas de troponina I en algunos pacientes pueden ser indicativas de una posible lesión del tejido miocárdico. No se han observado hallazgos cardíacos clínicos preocupantes tras la administración de Zolgensma®. En estudios en animales se presentó toxicidad cardíaca (ver Datos de toxicidad preclínica). Se deben determinar las cifras de troponina I antes de la infusión de Zolgensma® y vigilarse tras la infusión de Zolgensma® durante al menos 3 meses o más, a criterio del profesional sanitario. Es necesario considerar la posibilidad de consultar a un cardiólogo según sea necesario.

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 o disminución de la diuresis. En caso de que estos signos y síntomas se manifiesten en presencia de trombocitopenia, debe realizarse una evaluación diagnóstica adicional de la anemia hemolítica y la disfunción renal. Si se presentan signos clínicos, síntomas y/o resultados de laboratorio compatibles con la microangiopatía trombótica, se debe consultar inmediatamente a un hematólogo y/o nefrólogo pediátrico para tratar la microangiopatía trombótica según indicación clínica.

PRECAUCIONES

Administración de corticoesteroides sistémicos y vacunas elaboradas con microbios vivos

No deben administrarse vacunas elaboradas con microbios vivos a los pacientes que reciben dosis altas de corticoesteroides (es decir, ≥ 2 semanas de administración diaria de 20 mg o 2 mg/kg de peso corporal de prednisona o equivalente) antes y después de la infusión de Zolgensma[®] (ver Interacciones).

Inmunogenicia

En los ensayos clínicos con Zolgensma[®] fue necesario confirmar la existencia de títulos de anticuerpos anti-AAV9 iguales o inferiores a 1:50 antes de la infusión. No se ha determinado si la infusión de Zolgensma[®] puede representar un riesgo de respuesta inmunitaria en los pacientes con títulos más altos de anticuerpos anti-AAV9 preexistentes. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zolgensma[®] en los pacientes con títulos de anticuerpos anti-AAV9 al inicio superiores a 1:50. Los pacientes deben someterse a pruebas para detectar la presencia de anticuerpos anti-AAV9 antes de la infusión de Zolgensma[®]. El análisis puede repetirse si se obtiene un título de anticuerpos anti-AAV9 superior a 1:50. Después de la infusión de Zolgensma[®] se producirá una respuesta inmunitaria a la cápsida del AAV9.

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)

REACCIONES ADVERSAS Resumen del perfil toxicológico

Se evaluó la seguridad de Zolgensma® en 99 pacientes que recibieron Zolgensma® en la dosis recomendada ($1,1 \times 10^{14}$ gv/kg) de cinco estudios clínicos sin enmascaramiento (CL-101, CL303, CL-302, CL-304, CL-306). Al momento de la administración, la edad de los pacientes iba de 0,3 a 7,9 meses (intervalo de pesos: de 3,0 a 8,4 kg)

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 5\%$) tras la administración de Zolgensma® fueron aspartato-transaminasa elevada, alanina-transaminasa elevada, transaminasas elevadas, vómitos, trombocitopenia, troponina elevada, gammaglutamiltransferasa elevada y pirexia.

Experiencia en Ensayos Clínicos

En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas identificadas con el uso de Zolgensma® en todos los pacientes tratados por infusión intravenosa en la dosis recomendada.

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema (SOC) del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica su categoría de frecuencia según la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla Reacciones adversas tras el tratamiento intravenoso con Zolgensma®

Reacción adversa	Tasa, % (N = 99)	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Trombocitopenia ^{a)}	6,1	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		

Vómitos	8,1	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Pirexia (fiebre)	5,1	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Aspartato-transaminasa elevada	20,2	Muy frecuente
Alanina-transaminasa elevada	16,2	Muy Frecuente
Transaminasas elevadas ^{b)}	13,1	Muy Frecuente
gamma-glutamyltransferasa elevada	5,1	Frecuente
Reacción adversa	Tasa, % (N = 99)	Categoría de frecuencia
Troponina elevada ^{c)}	5,1	Frecuente

a) Trombocitopenia incluye trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido.

b) Transaminasas elevadas incluye transaminasas elevadas e hipertransaminasemia.

c) Troponina elevada incluye troponina elevada y troponina T elevada.

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. Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las RAM se presentan en orden decreciente de gravedad.

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

Desórdenes de la sangre y del sistema linfático
Microangiopatía trombótica
Desórdenes hepato biliares
Insuficiencia hepática aguda
Lesión hepática aguda

Descripción de reacciones adversas de interés

Trastornos hepatobiliares

Algunos pacientes han presentado elevaciones de AST y ALT $>20 \times$ LSN sintomáticas (p. ej., vómitos, ictericia) que se resolvieron con el uso de prednisolona; en ocasiones fue necesario prolongar la duración del tratamiento o aumentar la dosis (ver Advertencias y Precauciones)

Fuera de los ensayos clínicos, incluso en el entorno postcomercialización, se han notificado casos de niños que desarrollan signos y síntomas de insuficiencia hepática aguda (p. Ej., Ictericia, coagulopatía, encefalopatía) dentro de los 2 meses de tratamiento con Zolgensma[®], a pesar de recibir corticosteroides profilácticos antes y después de la infusión. De acuerdo con los reportes de los casos, se administró tratamiento inmunomodulador con corticoides al momento del diagnóstico. Estos niños se recuperaron.

Trombocitopenia transitoria

Se observaron reducciones transitorias con respecto al valor inicial en la cifra media de plaquetas, algunas de las cuales cumplieron los criterios de trombocitopenia, en varios momentos posteriores a la administración, que, normalmente, se resolvieron en el plazo de dos semanas. Las disminuciones en la cifra de plaquetas fueron más notorias durante la primera semana de tratamiento. Ningún paciente presentó síntomas clínicos asociados a la reducción de la cifra de plaquetas (ver Advertencias y Precauciones)

Aumento de las cifras de troponina I

Tras la infusión de Zolgensma se observaron aumentos en las cifras de troponina I cardíaca de hasta 0,2 $\mu\text{g/l}$. Se desconoce la importancia clínica de estas observaciones (ver Advertencias y Precauciones).

Inmunogenicidad

La detección de la formación de anticuerpos depende, en gran medida, de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluso anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por distintos factores, como la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, el momento de obtención de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. En los estudios clínicos se determinaron los títulos de anticuerpos anti-AAV9 antes y después de la terapia génica (ver Advertencias y precauciones y Estudios clínicos).

En los ensayos clínicos con Zolgensma[®], todos los pacientes que recibieron este medicamento tenían títulos de anticuerpos anti-AAV9 iguales o inferiores a 1:50 al inicio. Se registraron aumentos medios con respecto al valor inicial en el título de anticuerpos anti-AAV9 en todos los pacientes, en todos los puntos temporales salvo uno, lo cual refleja una respuesta normal al antígeno vírico exógeno. Algunos pacientes tuvieron títulos de anticuerpos anti-AAV9 que superaron el nivel de cuantificación; sin embargo, la mayoría de estos pacientes no presentaron reacciones adversas potencialmente significativas desde el punto de vista clínico. Por ende, no se ha establecido ninguna

relación entre los títulos elevados de anticuerpos anti-AAV9 y las posibles reacciones adversas o los parámetros de eficacia.

En el estudio clínico AVXS-101-CL-101, se analizaron los títulos de anticuerpos anti-AAV9 en 16 pacientes: 13 tuvieron títulos inferiores a 1:50 y se incluyeron en el estudio; tres pacientes tuvieron títulos superiores a 1:50, dos de los cuales se volvieron a analizar tras la suspensión definitiva de la lactancia y tuvieron valores de títulos inferiores a 1:50, por lo que ambas se incluyeron en el estudio. No se dispone de ninguna información sobre si debe limitarse la lactancia en las madres que puedan ser seropositivas para anticuerpos anti-AAV9. Todos los pacientes tuvieron títulos de anticuerpos anti-AAV9 iguales o inferiores a 1:50 antes del tratamiento con Zolgensma[®] y, posteriormente, presentaron un incremento previsto en los títulos de anticuerpos anti-AAV9 a niveles de por lo menos 1:102 400 y hasta niveles superiores a 1:819 200. Ningún paciente tratado con Zolgensma[®] presentó una respuesta inmunitaria al transgén.

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

No se dispone de datos de estudios clínicos respecto de la sobredosis de Zolgensma[®]. La dosis del medicamento depende específicamente del peso de cada paciente y se administra solo una vez, por lo que se considera poco probable que se produzca sobredosis. Se recomienda el ajuste de la dosis de prednisolona, la atenta observación clínica y el control de los parámetros de laboratorio (que incluye bioquímica clínica y hematología) de la respuesta inmunitaria sistémica.

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

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 ^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.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N° 59.372 ® Marca Registrada

Elaborado en: AveXis Inc., 1940 USG DR. Libertyville, Illinois, CP 60048, 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: 2-Dic-2021 Tracking Number: 2021-PSB/GLC-1249-s



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTOS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.01.31 18:13:21 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.31 18:13:22 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Novartis

ZOLGENSMA® ONASEMNOGÉN ABEPARVOVEC

Suspensión inyectable para infusión intravenosa
Venta bajo receta archivada

Industria Estadounidense

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo reciba este medicamento, porque contiene información importante.

Conserve este prospecto. Puede que necesite leerlo de nuevo.

Si algún efecto secundario afecta mucho a su hijo o si nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, dígaselo al médico o profesional sanitario que atiende a su hijo.

Si tiene alguna duda, consulte al médico o al profesional sanitario que atiende a su hijo.

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, Poloxamero 188 0,28 mg,
Ácido clorhídrico c.s.p pH, Agua para inyección c.s.p. 5,5 ml

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, Poloxamero 188 0,42 mg,
Ácido clorhídrico c.s.p pH, Agua para inyección c.s.p. 8,3 ml

En este prospecto

- ¿Qué es Zolgensma® y para qué se utiliza?
- ¿Qué necesita saber antes y después del tratamiento con Zolgensma®?
- ¿Cómo recibir Zolgensma®? Posibles efectos adversos
- ¿Cómo conservar Zolgensma®?

¿Qué es Zolgensma® y para qué se utiliza?

¿Qué es Zolgensma®?

Zolgensma es un tipo de medicamento llamado «terapia génica». Contiene la sustancia activa onasemnogén abeparvovec, que incluye material genético humano.

¿Para qué se utiliza Zolgensma®?

Zolgensma se utiliza para tratar bebés y niños pequeños que padecen una enfermedad hereditaria rara y grave llamada «atrofia muscular espinal» (AME).

¿Cómo actúa Zolgensma®?

La atrofia muscular espinal se produce cuando falta o hay una versión anormal de un gen necesario para producir una proteína esencial llamada «proteína de supervivencia motoneuronal» (SMN). La ausencia de proteína SMN hace que se mueran los nervios que controlan los músculos (las motoneuronas o neuronas motoras), con lo que los músculos se debilitan y atrofian, para finalmente perder la capacidad de movimiento.

Zolgensma® actúa aportando una copia totalmente funcional del gen SMN, que ayudará al organismo a producir suficiente proteína SMN. El gen se suministra a las células en las que se necesita usando un virus modificado que no provoca enfermedades en el ser humano.

Si desea saber cómo actúa Zolgensma® o por qué se le ha recetado este medicamento a su hijo, pregunte al médico o profesional sanitario que lo atiende.

¿Qué necesita saber antes y después del tratamiento con Zolgensma®?

Siga al pie de la letra todas las instrucciones del médico, las cuales pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

Advertencias y precauciones

El médico de su hijo hará análisis de anticuerpos antes del tratamiento para poder decidir si el medicamento es adecuado para su hijo.

Si alguno de estos problemas afecta a su hijo, dígaselo al médico o profesional sanitario que lo atiende:

- **Si su hijo ha tenido problemas de hígado.** Zolgensma® puede provocar una respuesta inmunitaria que podría provocar un aumento de las enzimas producidas por el hígado o una lesión del hígado. Los posibles signos que debe tener en cuenta después de administrar este medicamento a su hijo incluyen vómitos, ictericia (coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos) o disminución del estado de alerta.
- **Si su hijo presenta una infección (como resfriado, gripe o bronquiolitis) antes o después del tratamiento con Zolgensma®** podrían producirse otras complicaciones más graves. Entre los signos de una posible infección que debe buscar en su hijo están tos, pitos en la respiración, estornudos, moqueo, dolor de garganta o fiebre. Si nota que su hijo presenta cualquiera de estos síntomas, comuníquese de inmediato a su médico.
- **Si su hijo presenta moratones o sangrado anormales después de que se le administre Zolgensma®.** Zolgensma® puede reducir el recuento de plaquetas en la sangre (trombocitopenia). Antes de iniciar el tratamiento con Zolgensma®, su hijo se someterá a un análisis de sangre para comprobar la cifra de plaquetas. También se le harán análisis de sangre con regularidad durante cierto tiempo después del tratamiento para vigilar los cambios en las cantidades de plaquetas.
- **Si a su hijo se le forman moratones con facilidad o si presenta convulsiones (crisis) o disminución de la producción de orina después de que se le administre Zolgensma®.** La coagulación anormal de la sangre en los vasos sanguíneos pequeños (microangiopatía trombótica) está acompañada por una disminución de los glóbulos rojos y las células implicadas en la coagulación (las plaquetas). Estos coágulos de sangre podrían afectar a los riñones de su hijo. Se han observado casos aproximadamente una semana después del tratamiento con Zolgensma®. Antes de empezar el tratamiento con Zolgensma®, a su hijo le harán un análisis de sangre para comprobar

la cifra de células sanguíneas (incluidos los glóbulos rojos y las plaquetas) y la concentración de creatinina, que es un indicador del funcionamiento de los riñones. Es posible que, después del tratamiento con Zolgensma[®], el médico quiera analizar la sangre de su hijo (determinar la cifra de plaquetas) y comprobar su presión arterial.

- **Si su hijo presenta una coloración grisácea o azulada en la piel, dificultad para respirar o hinchazón de las extremidades o el abdomen después de que se le administre Zolgensma[®].** Zolgensma[®] puede elevar los niveles de una proteína cardíaca específica llamada «troponina I», lo que podría indicar daños en el corazón. Antes de iniciar el tratamiento con Zolgensma[®], su hijo se someterá a un análisis de sangre para comprobar el nivel de troponina I. También se le harán análisis de sangre con regularidad durante cierto tiempo después del tratamiento para vigilar los cambios en los niveles de troponina I.

Tratamiento con otros fármacos (interacciones con otros medicamentos, incluidos medicamentos biológicos o vacunas)

Informe al médico o profesional sanitario que atiende a su hijo si este está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar otros medicamentos, incluidos los de venta sin receta.

- **Prednisolona:** Su hijo recibirá también un medicamento llamado «prednisolona» durante cierto tiempo (véase también el apartado 3) como parte de su tratamiento con Zolgensma[®]. Es un tipo de medicamento llamado «corticoesteroide» que ayudará a controlar cualquier posible aumento de las enzimas hepáticas que su hijo pudiera desarrollar después de recibir Zolgensma[®]. El médico de su hijo decidirá si este debe recibir prednisolona u otro corticoesteroide.
- **Vacunas:** Como los corticoesteroides pueden afectar al sistema inmunitario del niño, el médico podría optar por retrasar la administración de algunas vacunas a su hijo mientras recibe tratamiento con prednisolona u otro corticoesteroide. Si tiene alguna duda, hable con el médico o el profesional sanitario que atiende a su hijo.

Si no sabe con seguridad si el medicamento de su hijo es uno de los mencionados más arriba, pregunte al médico o profesional sanitario que lo atiende.

Información adicional para padres o cuidadores

AME avanzada

Zolgensma[®] puede recuperar las motoneuronas viables, pero no las motoneuronas muertas. Los niños con síntomas de AME menos severos (como ausencia de reflejos o disminución del tono muscular) podrían tener suficientes motoneuronas vivas para poder beneficiarse del tratamiento con Zolgensma[®]. El medicamento podría no funcionar igual de bien en niños con debilidad muscular severa, problemas respiratorios o con respirador permanente, o que no son capaces de tragar. El médico de su hijo decidirá si debe recibir este medicamento.

Medidas de higiene

La sustancia activa de Zolgensma[®] podría excretarse temporalmente a través de los excrementos de su hijo. Los padres y cuidadores deben mantener una buena higiene de manos durante al menos un mes después de que el niño reciba Zolgensma[®]. Utilice guantes de protección cuando entre en contacto directo con los líquidos corporales o excrementos de su hijo y lávese concienzudamente las manos con jabón y agua caliente o con una solución hidroalcohólica. Para desechar los pañales sucios se deben usar bolsas de basura desechables. Los pañales desechables se pueden tirar a la basura normal.

Debe seguir estas instrucciones durante al menos un mes después de que su hijo reciba tratamiento con Zolgensma®. Si tiene alguna duda, hable con el médico o el profesional sanitario que atiende a su hijo.

¿Cómo recibir Zolgensma®?

Será un médico o profesional sanitario quien administre Zolgensma® a su hijo.

El médico de su hijo determinará la cantidad de Zolgensma® que se le administrará según su peso. La dosis de Zolgensma® se mide en unidades llamadas «genomas vectoriales».

La dosis recomendada de Zolgensma® es de $1,1 \times 10^{14}$ genomas vectoriales (gv) por kilo (kg) de peso. Esta dosis se le administrará a su hijo por vía intravenosa (en una vena) mediante una única infusión (gotero) durante aproximadamente una hora.

Se le administrará Zolgensma® a su hijo SOLO una vez.

Su hijo también recibirá tratamiento con prednisolona (u otro corticoesteroide) por vía oral, empezando 24 horas antes de recibir Zolgensma®. La dosis de corticoesteroide también dependerá del peso de su hijo. La dosis recomendada de prednisolona es de 1 mg por kg de peso al día. El médico de su hijo determinará la dosis total de corticoesteroide que se le administrará.

Su hijo recibirá tratamiento con corticoesteroides a diario durante aproximadamente 2 meses después de que se le administre Zolgensma® o hasta que las enzimas hepáticas elevadas disminuyan hasta un nivel aceptable. La dosis de corticoesteroide administrada a su hijo se reducirá lentamente hasta que se pueda dejar por completo el tratamiento. El médico de su hijo le explicará cuándo y cómo dejar este tratamiento.

Si tiene alguna duda sobre el uso de Zolgensma® o la prednisolona, consulte al médico o al profesional sanitario que atiende a su hijo.

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

Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos, Zolgensma® puede causar efectos secundarios, aunque no todos los pacientes los presentan.

Algunos efectos secundarios pueden ser graves

Si su hijo presenta alguno de los efectos secundarios graves siguientes, **solicite atención médica urgente:**

Frecuentes: *Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*

- Moratones o sangrado durante más tiempo de lo habitual si su hijo sufre una herida – pueden ser signos de una cifra de plaquetas baja.
- Coloración grisácea o azulada de la piel, dificultad para respirar (respiración rápida, falta de aliento), hinchazón de las extremidades o el abdomen – pueden ser signos de posibles problemas en el corazón.

De frecuencia desconocida: *La frecuencia no se puede determinar a partir de los datos disponibles*

- Formación de moratones con facilidad, convulsiones (crisis), disminución de la producción de orina – pueden ser signos de microangiopatía trombótica.

- Vómitos, ictericia (coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos) o disminución del estado de alerta: estos pueden ser signos de lesión hepática.

Otros efectos secundarios posibles

Si su hijo presenta algún otro efecto secundario, hable con el médico o el profesional sanitario que lo atiende. Estos efectos pueden ser:

Muy frecuentes: *Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas*

- aumentos de las enzimas hepáticas que se detectan en los análisis de sangre.

Frecuentes: *Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*

- vómitos
- fiebre

Si nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, dígaselo al médico o al profesional sanitario que atiende a su hijo.

¿Cómo conservar Zolgensma®?

- 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 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 siguiente tabla

Tabla : Tamaños de los Kits de Zolgensma®

	Configuración de los Kits de Zolgensma®
--	--

Peso del Paciente (kg)	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.

**Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o
llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N° 59.372 ® Marca Registrada

Elaborado en: AveXis Inc., 1940 USG DR. Libertyville, Illinois, CP 60048, Estados Unidos

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

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

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

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

Este medicamento es libre de Gluten



BPL: 2-Dic-2021

Tracking Number: 2021-PSB/GLC-1249-s



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.01.31 18:14:09 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.31 18:14:10 -03:00