



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-78200760-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-78200760-APN-DGA#ANMAT 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 la rectificación de los errores materiales que se habrían deslizado en la Disposición N° DI-2021-5866-APN-ANMAT#MS por la cual se autorizó para la especialidad medicinal ZOLGENSMA/Onasemnogen Abeparvovec, inscripta bajo el Certificado N° 59.372.

Que los errores recaen en los documentos IF-2021-66780144-APN-DECBR#ANMAT e IF-2021-66780193-APN-DECBR#ANMAT del Artículo 1°.

Que dichos errores materiales se consideran subsanables en los términos del Artículo 101 del Reglamento de Procedimiento Administrativo, Decreto N° 1759/72 (t.o.2017).

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección del Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Rectifícase el Artículo 1º de la DI-2021-5866-APN-ANMAT#MS donde dice: “adjuntados como IF-2021-66780144-APN-DECBR#ANMAT e IF-2021-66780193-APN-DECBR#ANMAT”, debe decir: “adjuntados como IF-2021-85310625-APN-DECBR#ANMAT e IF-2021-85310532-APN-DGA#ANMAT”.

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

ARTICULO 3º. – Regístrese, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado haciendo entrega de la presente Disposición. Cumplido, archívese.

EX-2021-78200760-APN-DGA#ANMAT

rl

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.09.29 10:37:51 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.29 10:37:53 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Novartis

ZOLGENSMA®
ONASEMNOGÉN ABEPARVOVEC
Suspensión para infusión intravenosa
Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

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).

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 tres ensayos clínicos sin enmascaramiento y con un solo grupo (ya finalizados) y en otro ensayo sin enmascaramiento y con un solo grupo (en curso).

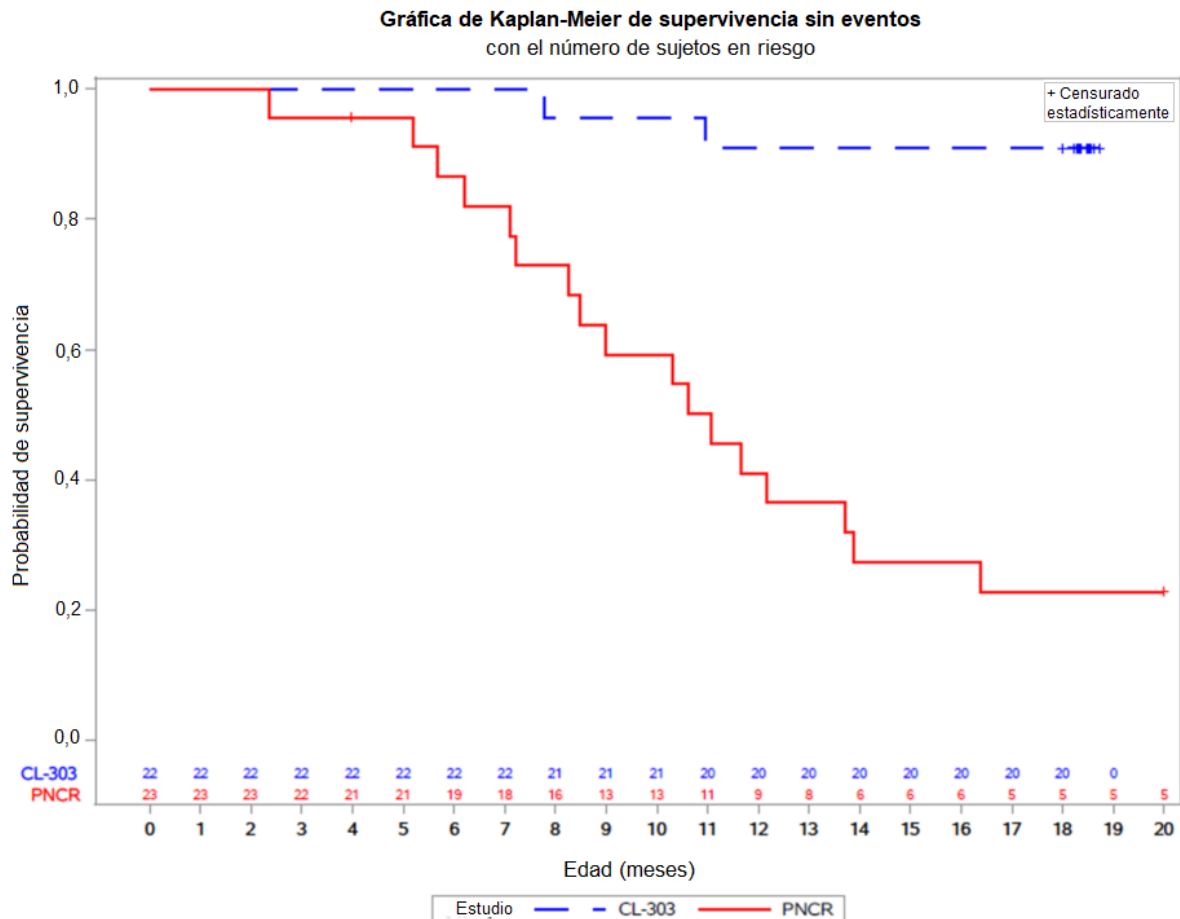
Estudio AVXS-101-CL-303 de fase III en pacientes con AME

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

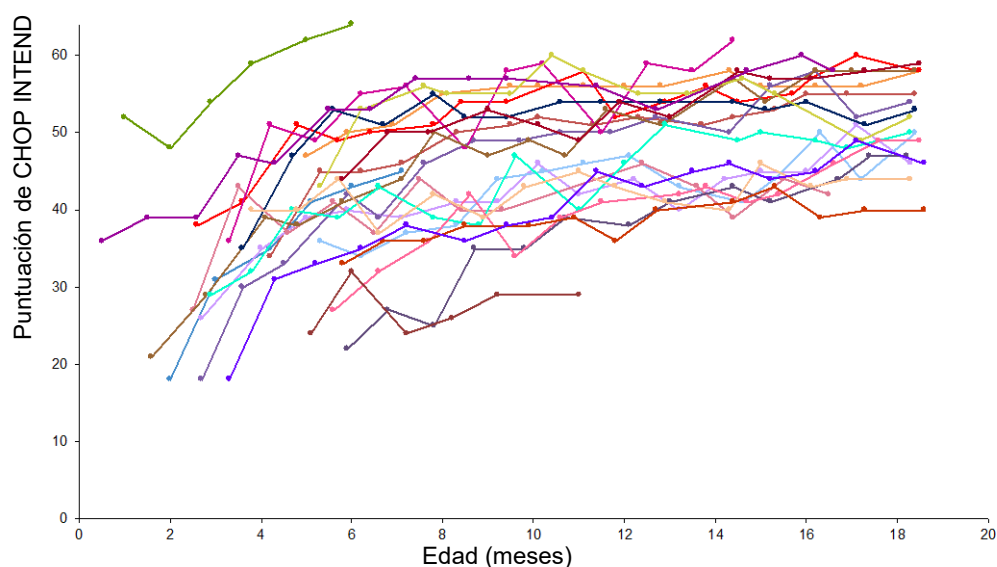
Hito confirmado por vídeo	Número de pacientes que alcanzaron el hito <i>n/N (%)</i>	Mediana de edad al alcanzar el hito (meses)	Intervalo de confianza del 95%
Control cefálico	17/20* (85,0)	6,8	(4,77; 7,57)
Voltearse de lado	13/22 (59,1)	11,5	(7,77; 14,53)
Sentarse sin ayuda durante 30 segundos	14/22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

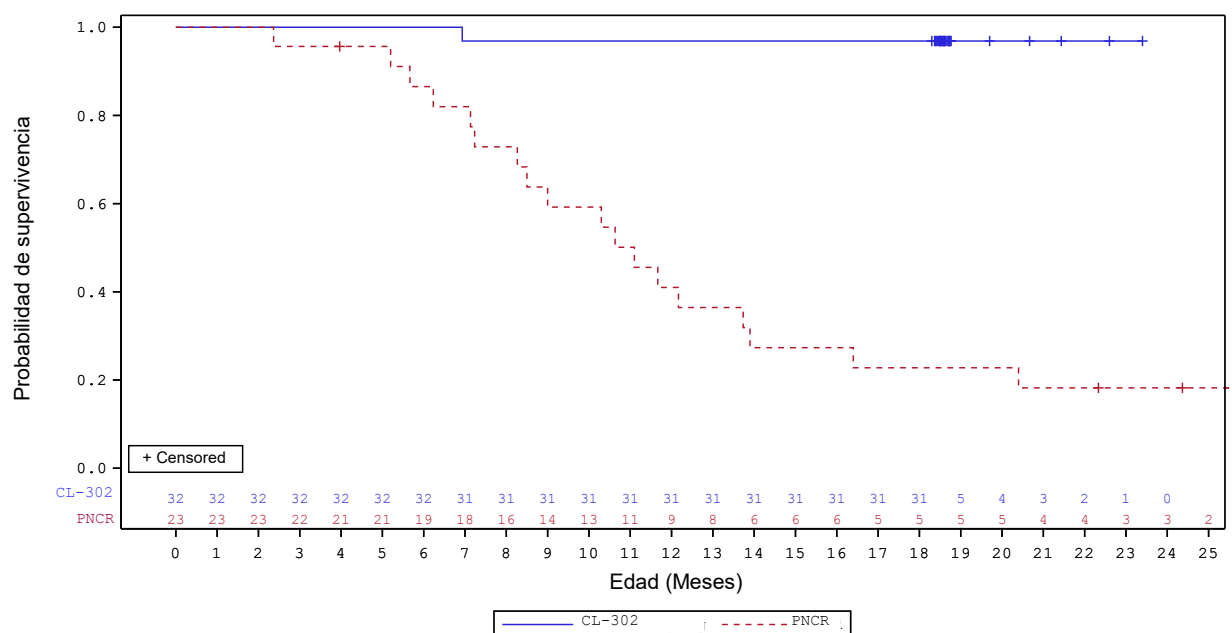
El estudio AVXS-101-CL-302 (en adelante, estudio CL-302) es un estudio ya finalizado de fase III, sin enmascaramiento y de un solo grupo, en el que Zolgensma se administró solo una vez por vía intravenosa en la dosis terapéutica ($1,1 \times 10^{14}$ gv/kg). Participaron 33 pacientes con AME de inicio 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

Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia sin eventos (población por intención de tratar)
Con el número de sujetos en riesgo



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])

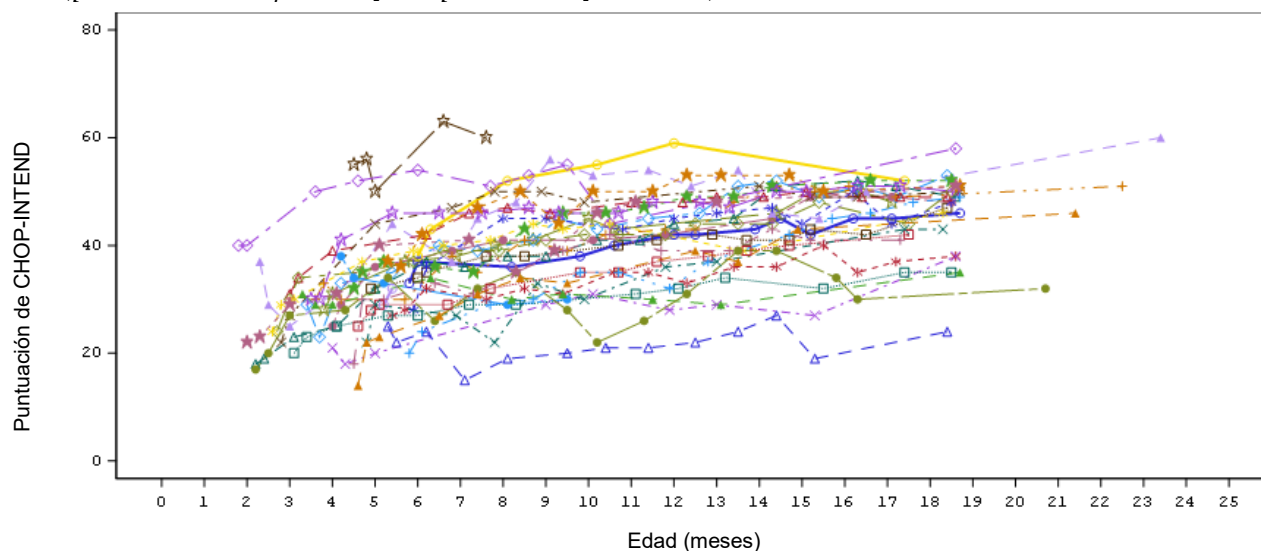
Hito confirmado por vídeo	Número de pacientes que lograron el hito n/N(%)	Mediana de edad al lograr el hito (meses)	Intervalo de confianza del 95%
Control cefálico	23/30* (76.7)	8.0	(5.8, 9.2)
Voltearse de lado	19/33 (57.6)	15.3	(12.5, 17.4)
Sentarse sin ayuda durante al menos 30 segundos	16/33 (48.5)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



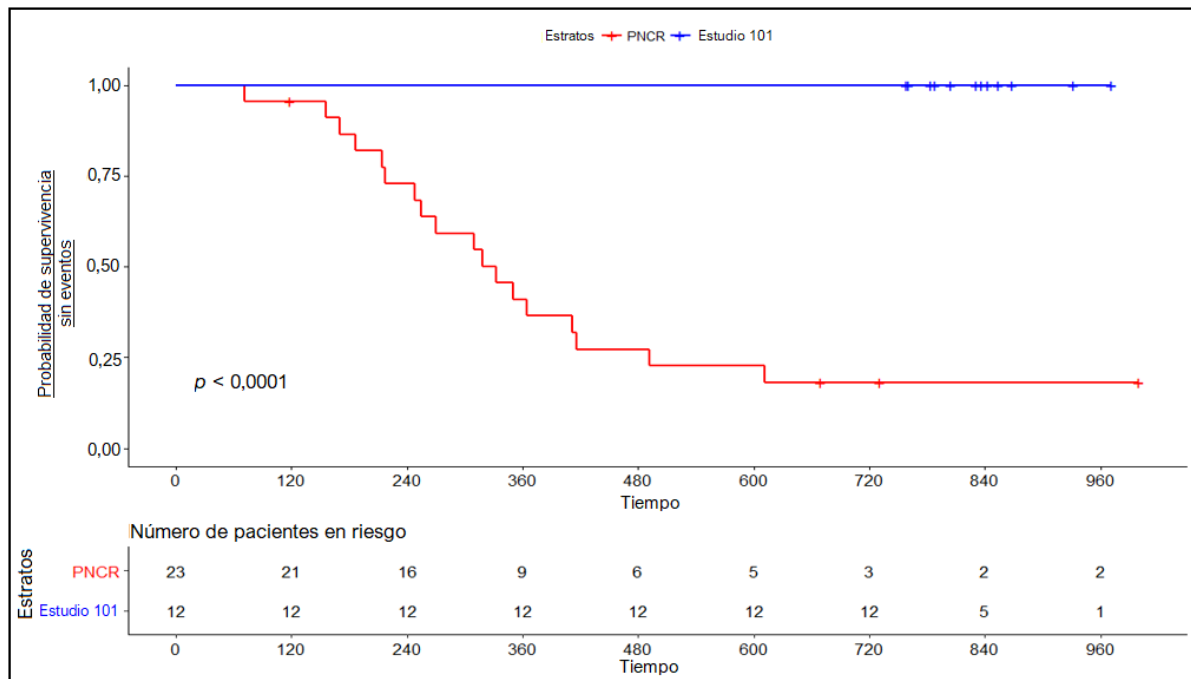
*Nota: La puntuación total calculada informáticamente para un paciente (---▲---) en el mes 7 (puntuación total = 3) se considera inválida. No se puntuaron todos los ítems y la puntuación total debería haberse establecido en Ausente (es decir, no calculada).

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-101-CL-101 finalizado (ensayo de fase I en pacientes con AME de tipo 1; en adelante estudio CL-101), 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. Se continuó con el seguimiento de 10 de los 12 pacientes del estudio CL-101 en un estudio a largo plazo (durante un máximo de 5,5 años después de la administración); todos estos pacientes lograron mantener todos los hitos alcanzados previamente o incluso lograron nuevos hitos, entre los que se incluyen sentarse con ayuda, ponerse de pie con ayuda y andar solos. Seis de los 10 pacientes no recibían tratamiento concomitante con nusinersén durante el estudio a largo plazo. Por tanto, el mantenimiento de la eficacia y la consecución de hitos en los otros cuatro pacientes no se pueden atribuir a Zolgensma® en exclusiva. El hito de ponerse de pie con ayuda fue logrado por dos pacientes que no recibían nusinersén

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

El estudio CL-304 es un ensayo clínico de fase III en curso, 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 espera 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

En el momento de la última visita del estudio antes del 11 de junio de 2020, los 14 pacientes tratados con dos copias de SMN2 tenían una mediana de edad de 15,6 meses (intervalo: de 8,8 a 18,8 meses) y habían permanecido en el estudio durante una mediana de 14,9 meses (intervalo: de 8,0 a 18,4 meses). Todos los pacientes permanecían con vida y sin respiración asistida permanente hasta su última visita del estudio antes del 11 de junio de 2020.

Once pacientes lograron la sedestación autónoma durante al menos 30 segundos a edades comprendidas entre los 5,7 y los 11,8 meses; 10 de estos 11 pacientes lograron la sedestación autónoma antes de los 9,2 meses de edad, el percentil 99 para el desarrollo de este hito. Cuatro pacientes lograron el hito de andar sin ayuda (28,6%). Trece pacientes (92,9%) alcanzaron puntuaciones de CHOP-INTEND ≥ 58 hasta la fecha tope para la inclusión de datos del 11 de junio de 2020.

Cohorte 2

En el momento de la última visita del estudio antes del 11 de junio de 2020, los 15 pacientes tratados con tres copias de SMN2 tenían una mediana de edad de 15,2 meses (intervalo: de 3,3 a 21,1 meses) y habían permanecido en el estudio durante una mediana de 14,5 meses (intervalo: de 2,0 a 19,9 meses). Todos los pacientes permanecían con vida y sin respiración asistida permanente hasta su última visita del estudio antes del 11 de junio de 2020.

Trece de los 15 pacientes podían sentarse sin ayuda durante al menos 30 segundos, 8 pacientes podían ponerse de pie sin ayuda durante al menos 3 segundos, y 6 pacientes podían dar al menos cinco pasos de forma autónoma.

A 11 de junio de 2020, los pacientes con tres copias del gen SMN2 que aún no habían cumplido el criterio principal de valoración de la cohorte 2 de alcanzar el hito de desarrollo de ponerse de pie sin ayuda durante al menos 3 segundos tenían entre 3,3 y 16,4 meses de edad al momento de la última visita a la que acudieron. Tomando como base la edad en la última visita a la que acudieron, estos pacientes siguen dentro del intervalo etario normal de desarrollo de estos hitos y, por lo tanto, es esperable que puedan desarrollar estas habilidades en el futuro a medida que el ensayo avance.

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®.

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 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 × 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 × 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

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) y bilirrubina total.
- 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 y bilirrubina total
- 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 y bilirrubina total.
- En el caso de pacientes con resultados no reseñables (exploración clínica y bilirrubina total normales, 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 a cualquiera de los excipientes

ADVERTENCIAS

Hepatotoxicidad

Con Zolgensma® puede ocurrir una lesión hepática aguda y seria así como una insuficiencia hepática aguda. Antes de la infusión de Zolgensma®, un paciente con AME de inicio infantil tenía AST y ALT elevados de etiología desconocida (la gamma-glutamil 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.

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 × LSN

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 ha informado una respuesta inmune sistémica, incluida la hepatotoxicidad mediada por el sistema inmunitario, generalmente manifestada como niveles elevados de ALT y / o AST y, en ocasiones, como una lesión hepática grave aguda o insuficiencia hepática aguda. La hepatotoxicidad inmunomediada puede requerir un ajuste del régimen de tratamiento con corticosteroides, incluida una mayor duración, aumento de la dosis o prolongación de la disminución gradual de corticosteroides.

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 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®. 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 ($<2 \times \text{LSN}$).

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 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 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 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 cápside 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)

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

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, CL-303, 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 transaminasas elevadas, aspartato-transaminasa elevada, hipertransaminasemia, vómitos, alanina-transaminasa 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	4,0	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Vómitos	8,1	Frecuente
Trastornos hepato-biliares		
Hipertransaminasemia	8,1	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Pirexia (fiebre)	5,1	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Transaminasas elevadas	11,1	Muy frecuente
Aspartato-transaminasa elevada	10,1	Muy frecuente
Alanina-transaminasa elevada	7,1	Frecuente
Enzimas hepáticas elevadas	4,0	Frecuente
Troponina elevada	3,0	Frecuente
Troponina T aumentada	2,0	Frecuente
Prueba de función hepática aumentada	2,0	Frecuente
Recuento de plaquetas disminuido	2,0	Frecuente

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 hepatobiliares
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 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 µg/l. Se desconoce la importancia clínica de estas observaciones (ver Advertencias y Precauciones).

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

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	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° 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: 7-Jun-2021

Tracking Number: 2021-PSB/GLC-1198-s



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO 1-47-78200760

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.10 16:27:30 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.10 16:27:31 -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 abeparovec.....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 abeparovec.....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 abeparovec, 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®

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.

**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: 7-Jun-2021

Tracking Number: 2021-PSB/GLC-1198-s



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE EX-2021-78200760

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.10 16:27:20 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.10 16:27:20 -03:00