

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA**I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA****ZOLGENSMA®****II. DENOMINACIÓN GENÉRICA**

Onasemnogene abeparvovec

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**Forma Farmacéutica:**

Solución

Formulación:

Cada frasco ampola contiene:

Onasemnogene abeparvovec 2.0×10^{13} gv/ mL

Vehículo cbp

Cada frasco ampola de 5.5 mL contiene:

Onasemnogene abeparvovec 1.1×10^{14} gv

Vehículo cbp

Cada frasco ampola de 8.3 mL contiene:

Onasemnogene abeparvovec 1.7×10^{14} gv

Vehículo cbp

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS**ZOLGENSMA®** está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes con atrofia muscular espinal (AME) 5q con una mutación bialélica en el gen *SMN1* y AME tipo 1 clínicamente diagnosticada, o
- Pacientes con AME 5q con mutación bialélica en el gen *SMN1* y hasta 3 copias del gen *SMN2*.

La terapia solo puede administrarse hasta la edad de dos años.

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Grupo Farmacoterapéutico, Código ATC

Otros medicamentos para trastornos del sistema musculoesquelético, código ATC: M09AX09

Mecanismo de Acción

ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec) es una terapia génica diseñada para introducir una copia funcional del gen de la supervivencia de las neuronas motoras (SMN1) en las células transducidas para abordar la causa fundamental monogénica de la atrofia muscular espinal (AME). Al proporcionar una fuente alternativa de expresión de proteínas SMN en las neuronas motoras, se espera que se promueva la supervivencia y la función de las neuronas motoras transducidas.

ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec) es un vector AAV recombinante no replicante que utiliza la cápside AAV9 (vector vírico adenoasociado de serotipo 9) para liberar un transgen SMN humano estable y completamente funcional. Se ha demostrado la capacidad de la cápside AAV9 para atravesar la barrera hematoencefálica y transducir las neuronas motoras. El gen SMN1 presente en el onasemnogene abeparvovec está diseñado para permanecer como episoma de ADN en el núcleo de las células transducidas y se espera que se exprese de manera estable durante un período prolongado de tiempo en las células posmitóticas. Instancias raras de integración del vector al ADN humano son posibles con AAV recombinante (ver sección PRECAUCIONES GENERALES). No se sabe que el virus AAV9 cause enfermedades en humanos. El transgen se introduce en las células objetivo como una molécula bicatenaria autocomplementaria. La expresión del transgen es activada por un promotor constitutivo (híbrido formado por el potenciador del citomegalovirus y el promotor del gen de la β actina de pollo), que da como resultado una expresión continua y constante de la proteína SMN. La prueba del mecanismo de acción ha sido respaldada por estudios preclínicos y por datos de biodistribución humana.

FARMACOCINÉTICA

Se realizaron estudios de eliminación de vectores de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec), que evalúan la cantidad de vectores eliminados del cuerpo a través de la saliva, orina, heces y secreciones nasales.

ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec) fue detectable en las muestras de secreción recogidas después de la infusión. La eliminación de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) se realizó principalmente a través de las heces y la mayoría se elimina dentro de los 30 días posteriores a la administración de la dosis.

La biodistribución se evaluó en dos pacientes que murieron 5.7 y 1.7 meses, respectivamente, posterior a la infusión de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) en la dosis de 1.1×10^{14} gv/kg. Ambos casos mostraron que los niveles más altos de ADN del vector se encontraban en el hígado. El ADN del vector también se detectó en el bazo, el corazón, el páncreas, los ganglios linfáticos inguinales, los músculos esqueléticos, los nervios periféricos, los riñones, los pulmones, los intestinos, la médula espinal, el cerebro y el timo. La inmunotinción para la proteína SMN mostró una expresión SMN generalizada en las neuronas

motoras espinales, las células neuronales, células gliales del cerebro y corazón, hígado, músculos esqueléticos y otros tejidos evaluados.

FARMACODINAMIA

No existen datos farmacodinámicos clínicamente relevantes para **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec).

ESTUDIOS CLÍNICOS

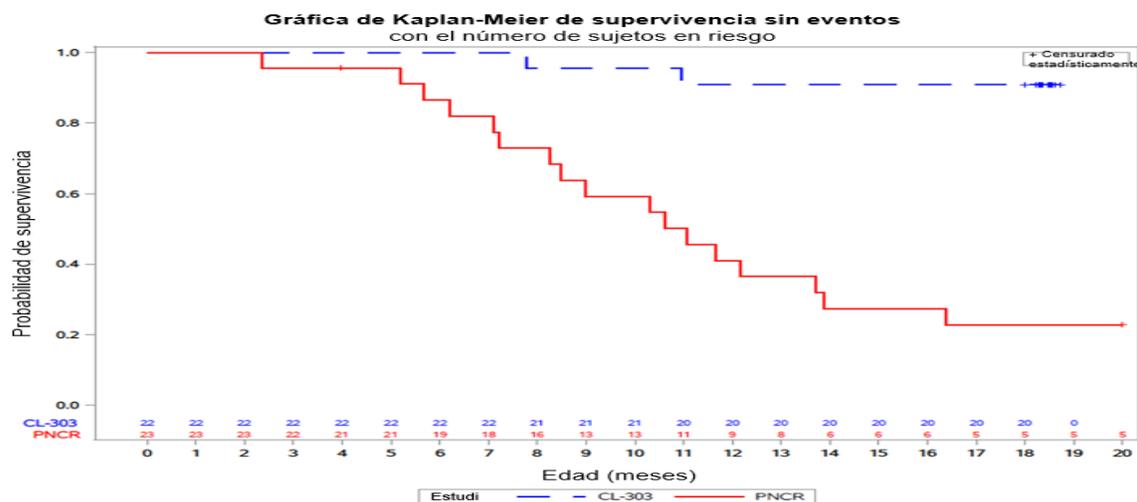
La eficacia de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) en pacientes pediátricos se estableció con base en cinco estudios clínicos sin enmascaramiento y de un solo grupo.

AVXS-101-CL-303, Estudio de Fase 3 en pacientes con AME

AVXS-101-CL-303 (Estudio 303) es un estudio de fase única, abierto, de un solo brazo, de dosis única de administración intravenosa de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) con dosis terapéutica (1.1×10^{14} gv / kg). Participaron 22 pacientes con AME de inicio en la infancia y dos copias de SMN2. Antes del tratamiento con **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec), ninguno de los 22 pacientes precisó apoyo con ventilación no invasiva (VNI), y todos los pacientes 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 fue de 32.0 (intervalo de 18 a 52). La edad media de los 22 pacientes en el momento del tratamiento fue de 3.7 meses (intervalo de 0.5 a 5.9 meses).

De los 22 pacientes inscritos, 21 pacientes sobrevivieron sin ventilación permanente (es decir, hubo supervivencia libre de eventos) hasta ≥ 10.5 meses de edad, 20 pacientes sobrevivieron hasta ≥ 14 meses de edad (criterio coprincipal de valoración de la eficacia) y 20 pacientes sobrevivieron sin eventos hasta los 18 meses de edad. Tres pacientes interrumpieron el estudio y dos pacientes tuvieron un evento (muerte o ventilación permanente) que condujo a una supervivencia libre de eventos del 90.9% (IC del 95%: 79.7%, 100.0%) (vivo sin ventilación permanente) a los 14 meses de edad (ver Figura 1).

Figura 1. Tiempo (meses) hasta la muerte o con ventilación permanente en el Estudio CL-303.



PNCR= Cohorte de la evolución natural de la red de investigación clínica neuromuscular pediátrica.

Para los 14 pacientes en el Estudio CL-303 que alcanzaron el hito (logro) de sedestación autónoma durante al menos 30 segundos en cualquier visita durante el estudio, la edad promedio cuando este hito (logro) se demostró por primera vez fue a los 12.6 meses (rango de 9.2 a 18.6 meses). Trece pacientes (59.1%) confirmaron el hito (logro) de la sedestación autónoma durante al menos 30 segundos en la visita del mes 18 (criterio de valoración coprimario, $p < 0.0001$). Un paciente logró el hito (logro) de sedestación autónoma durante 30 segundos a los 16 meses de edad, pero este hito (logro) no se confirmó en la visita del mes 18. Los hitos (logros) del desarrollo confirmados por video para pacientes en el Estudio CL-303 se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Mediana del tiempo para documentar el logro de los hitos (logros) motores del desarrollo en el Estudio CL-303

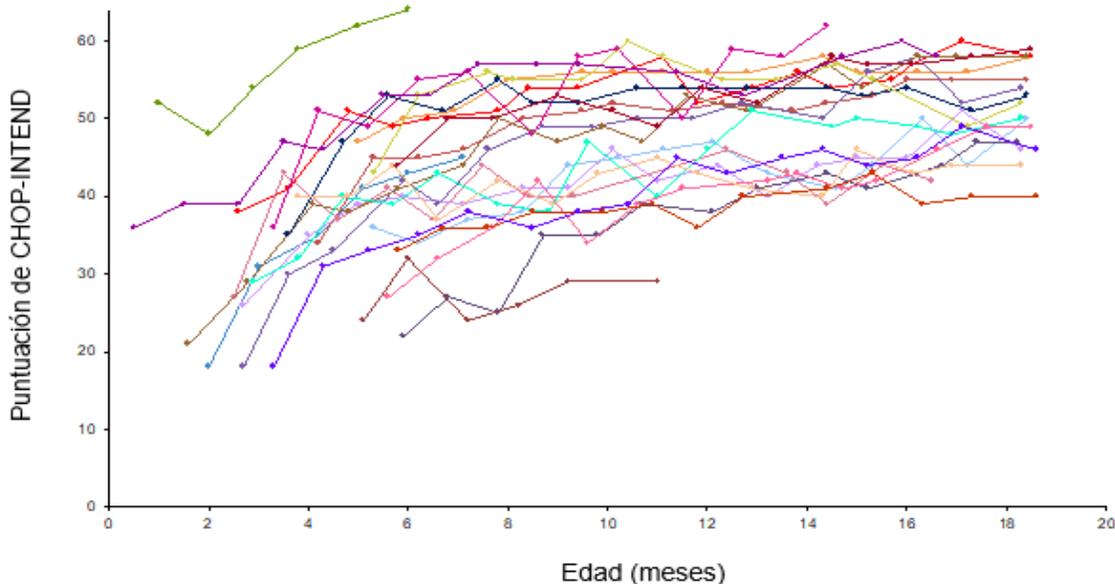
| Hito (logro) documentado en video | Número de pacientes que alcanzan un hito (logro) n/N (%) | Mediana de edad al logro del hito (logro),(meses) | Intervalo de confianza del 95% |
|--|--|---|--------------------------------|
| Control cefálico | 17/20* (85.0) | 6.8 | (4.77, 7.57) |
| Voltearse de lado | 13/22 (59.1) | 11.5 | (7.77, 14.53) |
| Sedestación autónoma 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) |

* Se informó que 2 pacientes tenían control cefálico por evaluación clínica al inicio del estudio.

Un paciente (4.5%) también pudo caminar con ayuda a los 12.9 meses. Según la historia natural de la enfermedad, no se esperaría que los pacientes cumplieran con los criterios de ingreso al estudio para lograr la capacidad de sentarse sin ayuda, y solo se espera que aproximadamente el 25% de estos pacientes sobrevivan (es decir, estén vivos sin ventilación permanente) más allá de los 14 meses de edad. Además, 18 de los 22 pacientes no precisaron ventilación asistida a los 18 meses de edad.

También se observaron mejorías en la función motora según lo calculado por la prueba infantil de trastornos neuromusculares del Hospital pediátrico de Filadelfia (CHOP-INTEND), ver Figura 2. Veintiún pacientes (95.5%) alcanzaron un puntaje CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 pacientes (63.6%) lograron un puntaje CHOP-INTEND ≥ 50 , y 9 pacientes (40.9 %) lograron un puntaje CHOP-INTEND ≥ 58 . Pacientes con AME no tratado tipo 1 casi nunca alcanzan una puntuación CHOP-INTEND ≥ 40 .

Figura 2. Puntuaciones de función motora CHOP-INTEND en el estudio CL-303 (N=22)

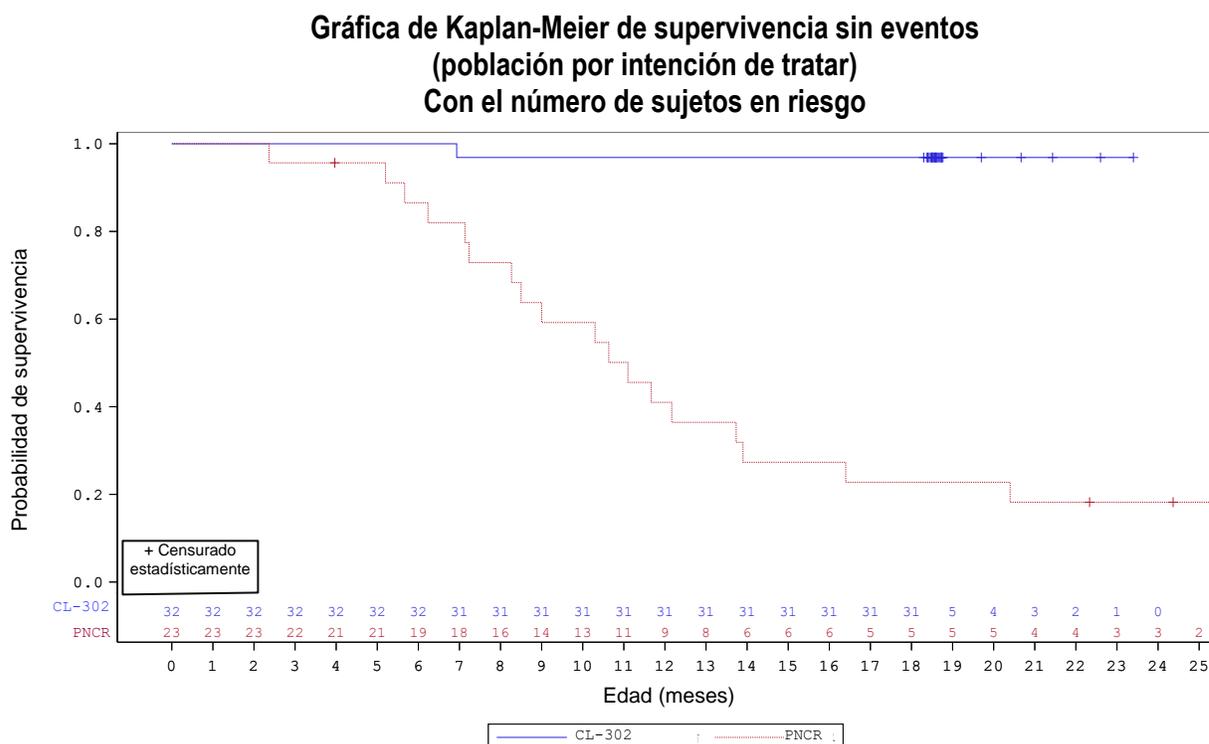


Estudio AVXS-101-CL-302 de fase III en pacientes con AME

El estudio AVXS-101-CL-302 (en adelante, estudio CL-302) es un estudio completo de fase III, sin enmascaramiento y de un solo grupo, en el que **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) se administró solo una vez por vía intravenosa en la dosis terapéutica (1.1×10^{14} gv/kg). Participaron 33 pacientes con AME de inicio infantil y dos copias de SMN2. Antes del tratamiento con **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec), 9 pacientes (27.3%) habían recibido ventilación asistida y 9 pacientes (27.3%) informaron 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 fue de 4.1 meses (intervalo de 1.8 a 6.0 meses).

De los 33 pacientes inscritos (población que completaron la eficacia), un paciente (3%) recibió la dosis fuera del intervalo de edad del protocolo y, por lo tanto, no se incluyó en la población de análisis por intención de tratar, por sus siglas en inglés (ITT). De los 32 pacientes de la población ITT, un paciente (3%) falleció durante el estudio debido a la progresión de la enfermedad.

De los 32 pacientes de la población ITT, 14 pacientes (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 fue de 15.9 meses (intervalo: 7.7 a 18.6 meses). Treinta y un pacientes (96.9%) de la población ITT sobrevivieron sin ventilación permanente (es decir, hubo supervivencia sin eventos) hasta ≥ 14 meses de edad (criterio de eficacia secundario; ver la Figura 3).

Figura 1. Tiempo (meses) hasta la muerte o ventilación permanente en el estudio CL-302


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

En la Tabla 2 se resumen los hitos adicionales del desarrollo confirmados por vídeo en los pacientes de la población que completaron la eficacia en el estudio CL-302 en cualquier visita hasta la visita del mes 18 (inclusive).

Tabla 1. Mediana de tiempo hasta el logro de hitos motores confirmados por vídeo en el estudio CL-302 (población que completaron la eficacia)

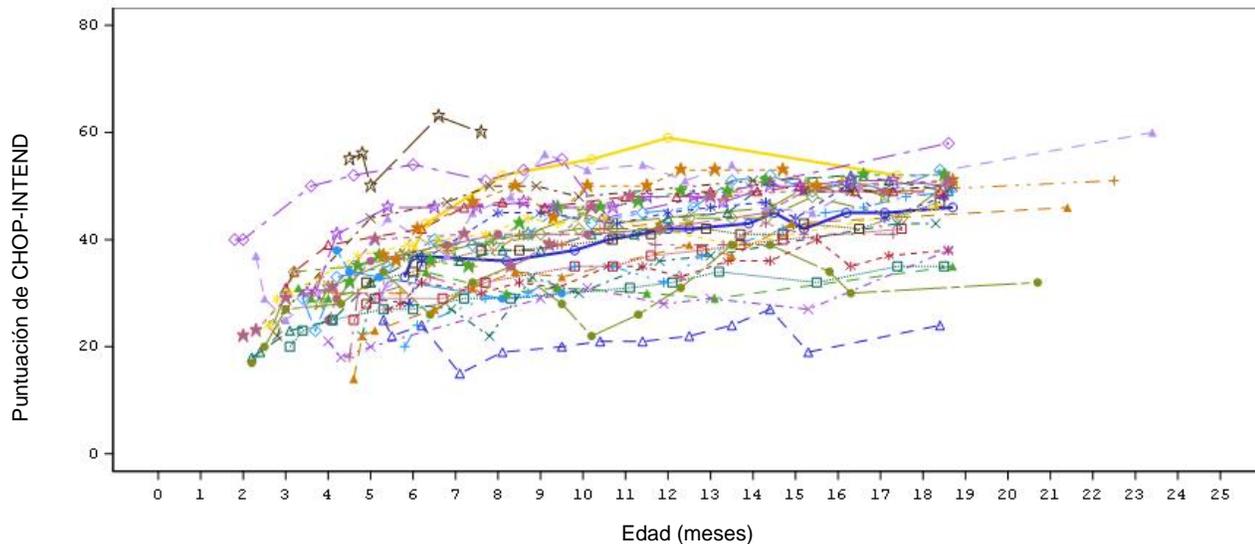
| Hito confirmado por vídeo | Número de pacientes que lograron el hito n/N (%) | Mediana de edad al lograr el hito (meses) | Intervalo de confianza del 95% |
|---|---|--|--------------------------------|
| Control cefálico | 23/30* (76.7) | 8.0 | (5.8, 9.2) |
| Voltearse de lado | 19/33 (57.6) | 15.3 | (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 pacientes (42.4%) lograron una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 50 y 3 pacientes (9.1%) lograron una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 58) (ver la figura 4). Los pacientes con AME de tipo 1 no tratada casi nunca logran una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 40 .

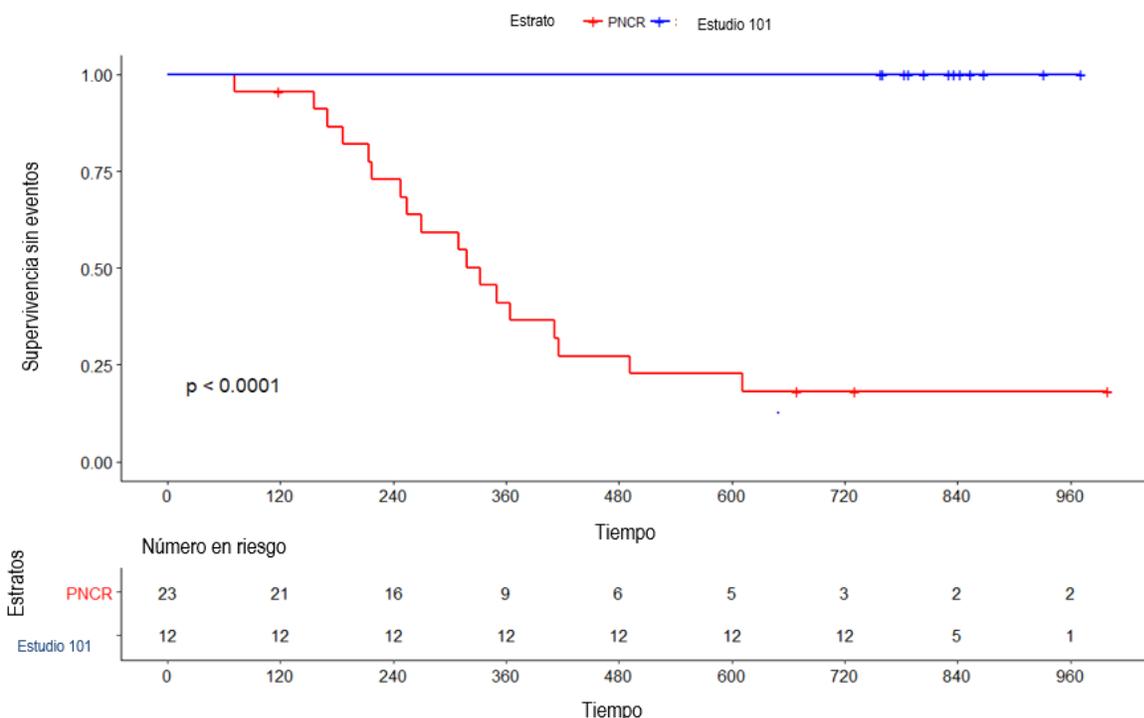
Figura 2. Puntuaciones de la función motora de CHOP-INTEND en el estudio CL-302 (población de personas que completaron la eficacia; N = 33)*



*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).

AVXS-101-CL-101 Estudio de fase 1 en pacientes con AME tipo 1

Los resultados observados en el Estudio 303 están respaldados por el estudio AVXS-101-CL-101 (Estudio de fase 1 con AME tipo 1, Estudio 101) en el que **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) se administró en infusión intravenosa única en 12 pacientes de 3.6 kg a 8.4 kg (0.9 a 7.9 meses de edad). A los 14 meses de edad, todos los pacientes tratados estaban libres de eventos, es decir, sobrevivieron sin ventilación permanente, en comparación con el 25% en la cohorte de historia natural. Al final del estudio (24 meses después de la dosis), todos los pacientes tratados estaban libres de eventos, en comparación con menos del 8% en la cohorte de historia natural, ver Figura 5.

Figura 5. Tiempo (días) hasta la muerte o ventilación permanente en el Estudio CL-101


PNCR= Cohorte de la evolución natural de la investigación clínica neuromuscular pediátrica.

A los 24 meses de seguimiento posterior a la dosis, 10 de 12 pacientes pudieron sentarse sin ayuda durante ≥ 10 segundos, 9 pacientes pudieron sentarse sin ayuda durante ≥ 30 segundos y 2 pacientes pudieron pararse y caminar sin ayuda. Diez de los 12 pacientes del Estudio CL-101 que recibieron la dosis terapéutica propuesta de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) continúan con seguimiento de monitoreo en un estudio a largo plazo (hasta 6.6 años después de la dosificación) los 10 pacientes estaban vivos y sin ventilación permanente al 23 de mayo del 2021. Todos han mantenido todos los hitos (logros) alcanzados previamente o incluso ganaron nuevos hitos (logros) incluyendo sentarse con ayuda, pararse con ayuda y caminar solos. Cinco de los 10 pacientes no notificaron tratamiento concomitante con nusinersen o risdiplam durante el estudio a largo plazo. Por tanto, el mantenimiento de la eficacia y el logro de hitos en los otros cinco pacientes no se pueden atribuir únicamente a **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec). El hito de ponerse en pie con ayuda fue logrado recientemente por dos pacientes que no habían recibido nusinersen ni risdiplam en ningún momento antes de la consecución de este hito.

AVXS-101-CL-304 Estudio de fase 3 en pacientes con AME pre-sintomática

El estudio CL-304 es un estudio ya concluido, global, en fase 3, abierto, multicéntrico, de un solo brazo, de dosis única y **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) intravenoso en pacientes recién nacidos pre-sintomáticos de hasta 6 semanas de edad que se espera que desarrollen AME con 2 (cohorte 1, n=14) o 3 (cohorte 2, n=15) copias del gen de supervivencia de las neuronas motoras 2 (SMN2).

Cohorte 1

Se hizo un seguimiento de los 14 pacientes tratados con 2 copias de SMN2 hasta los 18 meses de edad. Todos los pacientes sobrevivieron sin eventos hasta ≥ 14 meses de edad sin ventilación permanente.

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 la eficacia), en edades que oscilaron 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 sin ayuda (64.3%). Los 14 pacientes lograron una puntuación CHOP-INTEND ≥ 58 en alguna visita hasta la visita de los 18 meses de edad. Ningún paciente precisó ventilación permanente ni apoyo nutricional durante el estudio.

Cohorte 2

Se hizo un seguimiento de los 15 pacientes tratados con 3 copias de SMN2 hasta los 24 meses de edad. Todos los pacientes sobrevivieron sin eventos hasta los 24 meses de edad sin ventilación permanente.

Los 15 pacientes lograron ponerse de pie sin ayuda durante al menos 3 segundos (criterio principal de valoración de la eficacia) a edades comprendidas entre los 9.5 y los 18.3 meses; 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 ≥ 4 en las pruebas secundarias de las áreas motoras gruesa y fina de Bayley-III, que estaba dentro de 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.

OAV101A12306 Estudio de Fase 3 en Pacientes con AME que pesaban ≥ 8.5 kg a ≤ 21 kg

El estudio OAV101A12306 es un estudio ya concluido, de fase 3, abierto, de un solo brazo, de dosis única, multicéntrico, de administración intravenosa de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) con dosis terapéutica de $(1.1 \times 10^{14}$ vg/kg) en 24 pacientes pediátricos con AME que pesaban ≥ 8.5 kg a ≤ 21 kg (mediana de peso: 15.8 kg). El rango de edad de los pacientes era de aproximadamente 1.5 a 9 años al momento de la administración. 1 de estos 24 pacientes era menor a 2 años al momento de la administración (mediana de edad: 4.9 años). Los pacientes tuvieron de 2 a 4 copias de SMN2. Antes del tratamiento con **ZOLGENSMA®**, 21 pacientes descontinuaron su tratamiento previo con nusinersén o risdiplam.

En la semana 52, el cambio promedio del valor inicial en la puntuación total de la Escala Funcional Motora de Hammersmith – Ampliada (HFMSE) fue de 3.7 (18/24 pacientes), lo que es clínicamente relevante basado en los datos de la historia natural de la AME. El aumento promedio en la puntuación total del Módulo Revisado de Extremidades Superiores (RULM) fue de 2.0 (17/24 pacientes) en la Semana 52.

VI. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

VII. PRECAUCIONES GENERALES

Atrofia Muscular Espinal (AME) avanzada

Debido a que la Atrofia Muscular Espinal (AME) da como resultado un daño progresivo y no reversible a las neuronas motoras, el beneficio de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) en pacientes sintomáticos depende del grado de carga de la enfermedad en el momento del tratamiento, con un tratamiento temprano que resulta en un beneficio potencial mayor.

La pérdida progresiva de la neurona motora es irreversible. El médico responsable del tratamiento deberá considerar que el beneficio se reduce seriamente en pacientes con debilidad muscular profunda, insuficiencia respiratoria, pacientes con ventilación permanente y pacientes que no pueden tragar.

El perfil beneficio / riesgo de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) en pacientes con AME avanzada y que logran mantenerse con vida mediante ventilación permanente y sin la capacidad de mejorar, no se ha establecido.

Hepatotoxicidad

- La administración del vector AAV puede provocar elevaciones de transaminasas, que pueden ser graves.
- Se ha producido una lesión hepática aguda grave e insuficiencia hepática aguda con el uso de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec). Se han reportado casos de insuficiencia hepática aguda con desenlace mortal.
- Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente o infección viral hepática aguda pueden tener un mayor riesgo de lesión hepática grave aguda o insuficiencia hepática aguda.
- Pacientes con concentraciones de ALT, AST o bilirrubina total (excepto debido a ictericia neonatal) > 2 x límite normal superior (LNS).
- Se debe evaluar la función hepática de todos los pacientes mediante un examen clínico y pruebas de laboratorio (por ejemplo, aspartato aminotransferasa –AST-, alanina aminotransferasa –ALT-, bilirrubina total, tiempos de protrombina, TPT e INR) previo a la infusión.
- Para mitigar las elevaciones potenciales de transaminasas, se debe administrar un corticosteroide sistémico a todos los pacientes antes y después de la infusión de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec), (ver sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).
- La función hepática (ALT, AST y bilirrubina total) debe controlarse durante al menos 3 meses después de la infusión, y en otros momentos según este clínicamente indicado (ver sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).
- A los pacientes que presenten un empeoramiento en los resultados de las pruebas de la función hepática y/o signos o síntomas de enfermedad aguda, se deben someter a una evaluación clínica de inmediato y monitorear de cerca.
- En caso de sospecha de lesión hepática, se recomienda realizar más pruebas (por ejemplo., albúmina, tiempo de protrombina, TTPa e IIN).

- En pacientes con insuficiencia hepática preexistente los riesgos-beneficios de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) se deben evaluar detalladamente.

La hepatotoxicidad mediada por el sistema inmune se ha notificado con el uso de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) que generalmente se manifiesta como concentraciones elevadas de AST y/o ALT, daño hepático grave agudo o insuficiencia hepática aguda, incluidos casos mortales. La hepatotoxicidad inmunitaria puede requerir un ajuste del régimen de tratamiento con corticosteroides, incluida una mayor duración, aumentando la dosis o prolongando la disminución gradual de los corticoesteroides (ver sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Se debe evaluar la AST, ALT, la bilirrubina total, la albúmina, el tiempo de protombina, el TTPa y el IIN antes de la infusión de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) y monitorear semanalmente la AST, ALT y la bilirrubina total durante el mes siguiente a la infusión de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec), y durante el período de reducción gradual de los corticoesteroides. Si el paciente se encuentra clínicamente estable y sin hallazgos destacables al final del período de reducción gradual de los corticoesteroides, se debe seguir controlando la función hepática cada dos semanas durante otro mes. No debe considerarse la disminución gradual de la dosis de corticoesteroides sistémicos hasta que las cifras de AST y ALT sean inferiores a ($<2 \times$ LSN) (ver sección DOSIS Y VÍA ADMINISTRACIÓN).

Respuesta inmune sistémica

Debido a un mayor riesgo de respuesta inmunitaria sistémica grave, se recomienda que el estado de salud general (p. Ej., estado de hidratación, nutrición y ausencia de infección) de los pacientes sea clínicamente estable antes de la infusión de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec). Se debe posponer el tratamiento con **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) en los pacientes con infecciones hasta que la infección se haya resuelto y el paciente esté clínicamente estable. En el momento de la infusión de **ZOLGENSMA®**, no debe haber signos ni síntomas clínicos evidentes de infección (ver sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Las infecciones, ya sean agudas (p.ej., respiratorias) o crónicas no controladas, podría aumentar el riesgo de una respuesta inmune sistémica grave, lo que podría dar lugar a una evolución clínica más grave de la infección. Los pacientes con infección quedaron excluidos de los estudios clínicos de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec). Se recomienda mayor vigilancia en la prevención, monitoreo y el tratamiento de la infección antes y después de la infusión de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec). Se recomienda la profilaxis estacional contra el virus sincicial respiratorio, y 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.

Inmunogenia

En los estudios clínicos de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec), se requirió la confirmación de los títulos de anticuerpos AAV9 (vector vírico adenoasociado de serotipo 9) a $\leq 1:50$ antes de la infusión. No se ha establecido si la infusión de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) puede representar un

riesgo de respuesta inmune para pacientes con anticuerpos AAV9 preexistentes a títulos más altos. La seguridad y eficacia de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) no se ha establecido en pacientes con títulos basales de anticuerpos AAV9 superiores a 1:50. Se debe evaluar a los pacientes para detectar la presencia de anticuerpos AAV9 antes de la infusión con **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec). Se puede volver a realizar la prueba si los títulos de anticuerpos AAV9 se encuentran por encima de 1:50. Después de la infusión de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec), se producirá una respuesta inmune a la cápside del vector vírico adenoasociado de serotipo 9 (AAV9).

Trombocitopenia

Se observaron disminuciones transitorias en el recuento de plaquetas por lo general, en las primeras dos semanas después de la infusión de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec), algunas de las cuales cumplieron los criterios de trombocitopenia (ver sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Se debe monitorear los recuentos de plaquetas antes de la infusión de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) y posteriormente, para detectar disminuciones significativas en las primeras dos semanas después de la infusión y de forma periódica (al menos 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).

Microangiopatía trombótica

Se ha notificado casos de microangiopatía trombótica (MAT) generalmente en las primeras dos semanas después de la infusión de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) post-comercialización (ver sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). La microangiopatía trombótica (MAT) se caracteriza por la presencia de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y lesión renal aguda. 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.

Se recomienda prestar atención inmediata a los signos y síntomas de MAT, ya que esta puede tener un desenlace mortal o potencialmente mortal.

La trombocitopenia es una característica fundamental de la MAT, por lo que es necesario controlar de cerca los recuentos de plaquetas para detectar disminuciones significativas en las primeras dos semanas después de la infusión y de forma periódica (ver subsección Trombocitopenia), así como los signos y síntomas de MAT, como hipertensión arterial, aumento de hematomas, convulsiones o disminución de la producción de orina. En caso de que estos signos y síntomas se manifiesten en presencia de trombocitopenia, debe realizarse de inmediato una evaluación diagnóstica adicional de la anemia hemolítica y la disfunción renal. Si aparecen signos, síntomas o signos analíticos compatibles con la MAT, se debe consultar inmediatamente a un hematólogo o nefrólogo pediátrico para tratar la MAT según esté clínicamente indicado.

Troponina-I elevada

Se observó toxicidad cardíaca en estudios en animales (ver sección PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON LOS EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTÁGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD).

Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Se observó en estudios clínicos aumentos en los niveles de troponina I cardíaca después de la infusión de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec), (ver sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). En estudios clínicos concluidos, no se han observado hallazgos cardíacos de importancia clínica después de la administración de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec). Se debe considerar evaluación cardíaca según sea necesario.

Riesgo teórico de tumorigenicidad como resultado de integración del vector

Existe un riesgo teórico de tumorigenicidad debido a la integración del ADN del vector AAV al genoma humano.

ZOLGENSMA® está compuesto por un vector no replicante AAV9 cuyo ADN persiste principalmente en forma episomal. Raros casos de integración aleatoria del vector al ADN son posibles con AAV recombinante. La relevancia clínica de eventos de integración individual es desconocida, pero se reconoce que eventos de integración individual pueden contribuir potencialmente al riesgo de tumorigenicidad.

Administración sistémica de corticosteroides y vacunas vivas.

Las vacunas vivas no deben administrarse en pacientes con tratamiento de dosis altas de corticosteroides (es decir, ≥ 2 semanas de tratamiento diario con dosis de 20 mg o 2 mg / kg de peso corporal de prednisona o equivalente) antes y después de la infusión de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec), (ver sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

Reacciones relacionadas con la infusión

Reacciones relacionadas con la infusión, incluyendo reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia, ocurrieron durante, y/o poco después de la infusión de **ZOLGENSMA®** (ver sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Los signos y síntomas pueden incluir, pero no se limitan a, erupción cutánea, urticaria, vómitos, disnea, síntomas respiratorios y/o alteraciones en la frecuencia cardíaca y presión arterial. Se debe monitorear de cerca a los pacientes y proporcionar el tratamiento necesario para los signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión.

VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Resumen de los riesgos

No existen datos disponibles sobre el uso de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad en el desarrollo ni en la reproducción animal con **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec).

Lactancia

Resumen de los riesgos

No existe información alguna disponible sobre la presencia de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) en la leche humana, sobre los efectos en los lactantes amamantados ni sobre los efectos sobre la producción de leche.

IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS
Resumen del perfil de seguridad

Se evaluó la seguridad de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) en 99 pacientes que recibieron **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) a la dosis recomendada (1.1×10^{14} gv / kg) en 5 estudios clínicos abiertos (CL-101, CL-303, CL 302, CL-304, CL-306). La edad de los pacientes varió de 0.3 meses a 7.9 meses (rango de peso: de 3.0 a 8.4 kg) al momento de la administración. El tiempo de seguimiento varió de 1.8 meses a 61.9 meses a partir de la fecha de corte: 31 de diciembre de 2019.

En esos 99 pacientes, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) después de la administración de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) fueron el incremento de la aspartato-transaminasa, el incremento de la alanina-transaminasa, incremento de las transaminasas, vómitos, incremento de la trombocitopenia, incremento de la troponina, incremento de la γ -glutamyltransferasa y pirexia.

Resumen tabulado de reacciones adversas medicamentosas en estudios clínicos

Las reacciones adversas a medicamentos notificadas con **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) en los pacientes tratados con infusión intravenosa en la dosis recomendada de los 5 estudios clínicos abiertos se presentan en la Tabla 3.

Las reacciones adversas medicamentosas en los estudios 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 medicamentosas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa al fármaco se basa en la siguiente convención (CIOMS III): Muy Frecuentes ($\geq 1 / 10$); Frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$); Poco Frecuentes ($\geq 1 / 1\,000$ a $< 1 / 100$); Raras ($\geq 1 / 10\,000$ a $< 1 / 1\,000$); Muy Raras ($< 1 / 10\,000$).

Tabla 3. Reacciones adversas posterior al tratamiento intravenoso con ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec)

| Reacciones Adversas Medicamentosas | Tasa, % (N=99) | Categoría de Frecuencia |
|---|-----------------------|--------------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | |
| Trombocitopenia ^{a)} | 6.1 | Frecuente |
| Trastornos gastrointestinales | | |
| Vómito | 8.1 | Frecuente |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | | |
| Pirexia (fiebre) | 5.1 | Frecuente |
| Pruebas de laboratorio | | |
| Aspartato transaminasa elevada | 20.2 | Muy Frecuente |
| Alanina-transaminasa elevada | 16.2 | Muy Frecuente |

| | | |
|--|------|---------------|
| Transaminasas elevadas ^{b)} | 13.1 | Muy Frecuente |
| γ-glutamilttransferasa elevada | 5.1 | Frecuente |
| 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 medicamentosas post-comercialización (frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas se han notificado de la experiencia posterior a la comercialización con **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) incluidos informes de casos espontáneos y casos de literatura. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera confiable su frecuencia, que por lo tanto se clasifica como desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de clase, órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Tabla 4. Reacciones adversas medicamentosas post-comercialización (frecuencia desconocida)

| |
|--|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático |
| Microangiopatía trombótica |
| Trastornos hepatobiliares |
| Insuficiencia hepática aguda ^{a)} |
| Lesión hepática aguda |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración |
| Reacciones relacionadas con la infusión ^{b)} |
| ^{a)} Incluidos casos mortales |
| ^{b)} Las reacciones relacionadas con la infusión no se encuentran bajo una clasificación de clase, órgano, aparato o sistema específica e incluyen múltiples signos y síntomas que ocurrieron durante, y/o poco después de la infusión. |

Descripción de reacciones adversas de interés

Trastornos hepatobiliares.

Algunos pacientes han presentado elevaciones de AST y ALT >20 × LSN sintomáticas (p. ej., vómitos, ictericia) requirieron el uso de corticoesteroides; en ocasiones con duración prolongada del tratamiento o a una dosis más alta (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

Fuera de los estudios clínicos, incluso en el período post-comercialización, se han notificado casos de niños que desarrollan signos y síntomas de insuficiencia hepática aguda (p. ej., ictericia, coagulopatía, encefalopatía) normalmente en los dos meses posteriores al tratamiento con **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec), a pesar de recibir tratamiento profiláctico con corticoesteroides antes y después de la infusión. Se han notificado casos de insuficiencia hepática aguda con desenlace mortal.

Trombocitopenia transitoria

En estudios clínicos, se observaron disminuciones transitorias desde el inicio en la media del recuento de plaquetas, algunas de las cuáles cumplieron los criterios de trombocitopenia, en múltiples puntos de tiempo posterior a la dosis y normalmente se resolvieron en dos semanas. Las disminuciones en el recuento de plaquetas fueron más prominentes durante la primera semana de tratamiento (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

Aumentos de los niveles de troponina I

Se observaron aumentos en los niveles de troponina I cardíaca de hasta 0.2 µg / L después de la infusión de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

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 (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede estar influenciado por varios factores, incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Los títulos de terapia pre y postgenética del anticuerpo AAV9 se midieron en los estudios clínicos (ver sección PRECAUCIONES GENERALES y FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

En los estudios clínicos de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec), todos los pacientes que recibieron **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) tenían títulos de anti-AAV9 igual o inferior a 1:50 al inicio del estudio. Se observaron aumentos de la media desde el valor basal en el título anti-AAV9 en todos los pacientes exceptuando 1 punto de tiempo para los niveles de título de anticuerpos contra el péptido AAV9, lo que refleja la respuesta normal al antígeno no viral. Algunos pacientes experimentaron títulos anti AAV9 que excedieron el nivel de cuantificación, sin embargo, la mayoría de estos pacientes no tuvieron reacciones farmacológicas adversas clínicamente significativas. Por lo tanto, no se ha establecido una relación entre los títulos altos de anticuerpos AAV9 y el potencial de reacciones adversas medicamentosas o parámetros de eficacia.

En el estudio clínico AVXS-101-CL-101, se evaluaron a 16 pacientes para el título de anticuerpos AAV, 13 pacientes tenían títulos menores de 1:50 y se inscribieron en el estudio; tres pacientes tenían títulos superiores a 1:50, dos de los cuales se volvieron a analizar después de la interrupción de la lactancia materna, sus títulos se midieron a menos de 1:50 y ambos se inscribieron en el estudio. No hay información sobre si la lactancia materna debe restringirse en las madres que pueden ser seropositivas a los anticuerpos anti-AAV9. Todos los pacientes tenían un título de anticuerpos AAV9 ≤1:50 antes del tratamiento con **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) y posteriormente demostraron un aumento esperado en los títulos de anticuerpos AAV9 de por lo menos 1:102,400 y hasta más de 1: 819,200. Ningún paciente tratado con **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) demostró una respuesta inmune al transgén.

Otras poblaciones especiales

Peso corporal ≥ 8.5 kg a ≤ 21 kg

La seguridad de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) se evaluó en un estudio clínico posterior a la autorización (COAV101A12306) en 24 pacientes que pesaban ≥ 8.5 kg a ≤ 21 kg (peso medio: 15.8 kg). La edad de los pacientes oscilaba entre 1.5 y 9 años en el momento de la administración. Uno de los 24 pacientes tenía menos de 2 años al momento de la administración (edad media: 4.9 años). Los pacientes tenían de 2 a 4 copias de SMN2. Antes del tratamiento con **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec), 21 pacientes interrumpieron su tratamiento previo con nusinersen o risdiplam. Los tipos de reacciones adversas observadas fueron coherentes con los de los 5 estudios clínicos abiertos.

Se observaron elevaciones de AST o ALT $> 2 \times$ LSN en la mayoría de los pacientes (23/24). Estos pacientes se mantuvieron clínicamente asintomáticos y no se observaron elevaciones de bilirrubina. Las elevaciones de AST y ALT se controlaron con el uso de corticosteroides, generalmente con una duración prolongada y/o una dosis más alta (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

En 20 de 24 pacientes se observaron disminuciones transitorias en el recuento de plaquetas, que cumplían los criterios de trombocitopenia (ver sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS "Trombocitopenia transitoria").

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se han realizado estudios de interacción. No se esperan interacciones con medicamentos antivirales.

Las vacunas vivas, como sarampión, rubéola y parotiditis (MMR) y varicela, no deben administrarse a pacientes con una dosis inmunosupresora de corticosteroides (es decir, ≥ 2 semanas después de recibir diariamente 20 mg o 2 mg / kg de peso corporal de prednisona o equivalente), debido a la alta dosis de corticosteroides, se puede reducir la respuesta inmune a estas vacunas. Siempre que sea posible, se debe ajustar el programa de vacunación del paciente para adaptar la administración concomitante de corticosteroides antes y después de la infusión de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec), (ver sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN). La profilaxis estacional del Virus Sincicial Respiratorio (VSR) no se encuentra descartada.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este producto no debe mezclarse con otros medicamentos.

XI. ALTERACIONES EN LAS PRUEBAS DE LABORATORIO**Pruebas de laboratorio y monitoreo para evaluar la seguridad**

Antes de la infusión de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) deben realizarse los siguientes análisis de laboratorio iniciales (ver sección PRECAUCIONES GENERALES):

- Estudio 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, albúmina, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) e índice internacional normalizado (IIN).
- Creatinina
- Hemograma completo (debe incluir hemoglobina y cifra de plaquetas)

Después de la infusión de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec), deben realizarse los siguientes análisis de laboratorio de forma periódica (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

- Función hepática: ALT, AST y bilirrubina total
- Cifra de plaquetas

XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON LOS EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTÁGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Posterior a la administración intravenosa en ratones neonatos, el vector y el transgén se distribuyeron ampliamente con la mayor expresión generalmente observada en el corazón, el hígado, los pulmones y el músculo esquelético y una expresión sustancial en el cerebro y la médula espinal. En estudios pivotaes toxicológicos de 3 meses de duración en ratones, los principales órganos diana de toxicidad identificados fueron el corazón y el hígado. Los hallazgos relacionados con **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) en los ventrículos del corazón estaban compuestos por inflamación, edema y fibrosis relacionadas con la dosis. En las aurículas del corazón, se observó inflamación, trombosis, degeneración miocárdica/ necrosis del miocardio y fibroplasia. En la mayoría de los ratones, la mortalidad relacionada con **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) se asoció a la trombosis auricular, que se observó con la dosis de 2.4×10^{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 para evaluar los efectos de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) sobre la genotoxicidad, carcinogenia y sobre la toxicidad reproductiva.

En un estudio de toxicología de 6 meses de duración realizado en crías primates, la administración de una dosis única de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) a la dosis intravenosa recomendada, con o sin tratamiento con corticoides, produjo 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.

XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec) debe ser administrado mediante una infusión intravenosa por un médico.

A fin de mejorar la trazabilidad del medicamento biológico, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Después de la infusión de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec), se producirá una respuesta inmune a la cápside del (vector vírico adenoasociado de serotipo 9) AAV9, por lo que no se debe volver a dosificar a los pacientes con **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec).

ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec) es solo para tratamiento único mediante una infusión intravenosa.

Régimen de dosificación

La dosis recomendada de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) es de 1.1×10^{14} genomas del vector por kilogramo de peso corporal (gv/kg).

La caja de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) consta de 2 tamaños de frasco ampola (5.5 mL u 8.3 mL). Todos los frascos ampola tienen una concentración nominal de 2.0×10^{13} gv / mL. La dosis y la caja adecuados de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) se determinan según el peso corporal del paciente (ver Tabla 5).

Tabla 5. Dosis recomendada de acuerdo al peso corporal del paciente

| Rango de peso del paciente (kg) | Dosis (gv) | Volumen de la dosis ^a (mL) |
|---------------------------------|----------------------|---------------------------------------|
| 2.6 – 3.0 | 3.3×10^{14} | 16.5 |
| 3.1 – 3.5 | 3.9×10^{14} | 19.3 |
| 3.6 – 4.0 | 4.4×10^{14} | 22.0 |
| 4.1 – 4.5 | 5.0×10^{14} | 24.8 |
| 4.6 – 5.0 | 5.5×10^{14} | 27.5 |
| 5.1 – 5.5 | 6.1×10^{14} | 30.3 |
| 5.6 – 6.0 | 6.6×10^{14} | 33.0 |
| 6.1 – 6.5 | 7.2×10^{14} | 35.8 |

| Rango de peso del paciente (kg) | Dosis (gv) | Volumen de la dosis^a (mL) |
|--|-------------------------|---|
| 6.6 – 7.0 | 7.7 x 10 ¹⁴ | 38.5 |
| 7.1 – 7.5 | 8.3 x 10 ¹⁴ | 41.3 |
| 7.6 – 8.0 | 8.8 x 10 ¹⁴ | 44.0 |
| 8.1 – 8.5 | 9.4 x 10 ¹⁴ | 46.8 |
| 8.6 – 9.0 | 9.9 x 10 ¹⁴ | 49.5 |
| 9.1 – 9.5 | 1.05 x 10 ¹⁵ | 52.3 |
| 9.6 – 10.0 | 1.10 x 10 ¹⁵ | 55.0 |
| 10.1 – 10.5 | 1.16 x 10 ¹⁵ | 57.8 |
| 10.6 – 11.0 | 1.21 x 10 ¹⁵ | 60.5 |
| 11.1 – 11.5 | 1.27 x 10 ¹⁵ | 63.3 |
| 11.6 – 12.0 | 1.32 x 10 ¹⁵ | 66.0 |
| 12.1 – 12.5 | 1.38 x 10 ¹⁵ | 68.8 |
| 12.6 – 13.0 | 1.43 x 10 ¹⁵ | 71.5 |
| 13.1 – 13.5 | 1.49 x 10 ¹⁵ | 74.3 |
| 13.6 – 14.0 | 1.54 x 10 ¹⁵ | 77.0 |
| 14.1 – 14.5 | 1.60 x 10 ¹⁵ | 79.8 |
| 14.6 – 15.0 | 1.65 x 10 ¹⁵ | 82.5 |
| 15.1 – 15.5 | 1.71 x 10 ¹⁵ | 85.3 |
| 15.6 – 16.0 | 1.76 x 10 ¹⁵ | 88.0 |
| 16.1 – 16.5 | 1.82 x 10 ¹⁵ | 90.8 |
| 16.6 – 17.0 | 1.87 x 10 ¹⁵ | 93.5 |
| 17.1 – 17.5 | 1.93 x 10 ¹⁵ | 96.3 |
| 17.6 – 18.0 | 1.98 x 10 ¹⁵ | 99.0 |
| 18.1 – 18.5 | 2.04 x 10 ¹⁵ | 101.8 |
| 18.6 – 19.0 | 2.09 x 10 ¹⁵ | 104.5 |
| 19.1 – 19.5 | 2.15 x 10 ¹⁵ | 107.3 |
| 19.6 – 20.0 | 2.20 x 10 ¹⁵ | 110.0 |
| 20.1 – 20.5 | 2.26 x 10 ¹⁵ | 112.8 |
| 20.6 – 21.0 | 2.31 x 10 ¹⁵ | 115.5 |

^aNOTA: El volumen de dosis se calcula utilizando el límite superior del rango de peso del paciente.

Debido al mayor riesgo de presentar una respuesta inmunitaria sistémica grave, se recomienda que el estado de salud general (p. ej., estado de hidratación, nutrición y ausencia de infección) de los pacientes sea clínicamente estable antes de la infusión de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec). **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) se debe posponer en pacientes con infecciones, hasta que la infección se haya resuelto y el paciente esté clínicamente estable. En el momento de la infusión de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec), no debe haber signos ni síntomas clínicos evidentes de infección (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

Pruebas de laboratorio y monitoreo para evaluar la seguridad

Antes de la infusión de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) deben realizarse los siguientes análisis de laboratorio iniciales (ver sección PRECAUCIONES GENERALES):

- Estudio 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, albúmina, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) e índice internacional normalizado (INN).
- Creatinina
- Hemograma completo (debe incluir hemoglobina y cifra de plaquetas)

Después de la infusión de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec), deben realizarse los siguientes análisis de laboratorio de forma periódica (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

- Función hepática: ALT, AST y bilirrubina total
- Cifra de plaquetas

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

Algunos pacientes experimentaron elevaciones transitorias de las transaminasas hepáticas después del tratamiento con **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec), (ver sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Para controlar un posible aumento de las transaminasas hepáticas, todos los pacientes deben recibir prednisolona por vía oral antes y después de la administración de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec), (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

Tratamiento con corticoesteroides sistémicos previo a la infusión de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec)

Un día antes de la infusión de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec), se requiere tratamiento previo con prednisolona oral con dosis de 1 mg / kg / día (o equivalente).

Tratamiento continuo con corticoesteroides sistémicos/control de la función hepática tras la infusión de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec)

- La prednisolona se debe administrar diariamente a 1 mg / kg / día (o equivalente) durante 30 días después de la infusión con **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec).

- Al final del período de 30 días de tratamiento con corticosteroides sistémicos, verifique el estado del hígado clínicamente y evaluando ALT, AST y bilirrubina total. **Debe ser monitoreada la función hepática durante al menos 3 meses tras la infusión de ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) **y en otros momentos según esté clínicamente indicado (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).**
- A los pacientes que presenten un empeoramiento en los resultados de las pruebas de la función hepática y/o signos o síntomas de enfermedad aguda, se debe someter a una evaluación clínica de inmediato, así como vigilar de cerca.
- Para pacientes con hallazgos no significativos (examen clínico normal, bilirrubina total y niveles de ALT y AST por debajo de $2 \times$ LNS): La dosis de corticoesteroides se reducirá gradualmente a lo largo de los siguientes 28 días. Los corticoesteroides sistémicos no deben ser suspendidos de forma abrupta, reducirlos gradualmente (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).
- Si las anomalías de la función hepática persisten, continúe con los corticosteroides sistémicos (equivalentes a prednisolona oral a 1 mg / kg / día) hasta que los valores de AST y ALT estén por debajo de dos veces el límite superior de la normalidad y todas las demás evaluaciones vuelvan al rango normal, y luego se tiene que disminuir gradualmente la dosis de corticosteroides durante los próximos 28 días o más si es necesario. No se debe suspender de forma abrupta la administración de corticoesteroides sistémicos, sino reducirla gradualmente (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).
- Consultar de inmediato a un gastroenterólogo pediátrico o un hepatólogo pediátrico si los pacientes no responden adecuadamente al equivalente de 1 mg / kg / día de prednisolona oral. Si el tratamiento con corticoesteroides orales no se tolera o no es efectivo, se podría considerar la administración intravenosa de corticoesteroides, si está indicado desde el punto de vista clínico (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

La variación de estas recomendaciones queda a criterio del médico responsable del tratamiento. Si el médico usa otro corticosteroide en lugar de prednisolona, se deben tener consideraciones y enfoques similares para disminuir la dosis de corticosteroides después de 30 días posterior a la infusión con **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec).

Siempre que sea posible, se debe ajustar el programa de vacunación del paciente para que se adapte la administración concomitante de corticosteroides antes y después de la infusión de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec), (ver sección PRECAUCIONES GENERALES e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

Poblaciones especiales

Insuficiencia Renal

No se ha confirmado la seguridad y eficacia de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec), en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia Hepática

Se debe analizar con cuidado si conviene administrar **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec), en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

Pacientes pediátricos

Se debe considerar cuidadosamente la administración de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) en neonatos prematuros antes de alcanzar la edad gestacional completa. No se ha confirmado la seguridad y eficacia de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) en dichos 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®** (onasemnogene abeparvovec) en estos pacientes.

Método de administración

ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec) es solo para infusión intravenosa de dosis única.

Preparación de ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec)

- **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) debe prepararse asépticamente.
- Descongelar **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec):
 - Presentación hasta con 9 frascos ampula: el contenido se descongelará en el refrigerador entre (2 a 8°C) durante aproximadamente 12 horas, o a temperatura ambiente (20 a 25°C) durante aproximadamente 4 horas.
 - Presentación hasta con 14 frascos ampula: el contenido se descongelará en el refrigerador entre (2 a 8°C) durante aproximadamente 16 horas, o a temperatura ambiente (20 a 25°C) durante aproximadamente 6 horas.
- No use **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) a menos que se encuentre descongelado.
- Si se descongela en el refrigerador, retire **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) del refrigerador el día de la dosificación.
- Cuando se descongela, **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) es un líquido transparente a ligeramente opaco, incoloro o blanco, libre de partículas. Inspeccione visualmente los frascos ampula para detectar partículas y decoloración antes de la infusión. **No use el frasco si contienen partículas o decoloración.**
- NO AGITAR.
- Inmediatamente previo a la administración, extraiga el volumen adecuado de dosis de todos los frascos ampula en la jeringa, retire el aire de la jeringa, tape la jeringa y entregue la jeringa a temperatura ambiente al lugar de infusión del paciente.
- Una vez que la dosis se introduce a la jeringa, se debe usar **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) dentro de las 8 horas. Deseche el vector que contiene la jeringa si el medicamento no se infunde dentro del plazo de 8 horas.

- NO CONGELAR.

Instrucciones de la Infusión intravenosa

- Coloque el catéter primario en una vena periférica (brazo o pierna).
- Se recomienda la inserción de un catéter de respaldo.
- Programe la bomba de jeringa para introducir solución salina, o llene el tubo manualmente con solución salina.
- Administre **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) como una infusión lenta durante 60 minutos. **No infundir como una inyección intravenosa rápida o bolo.**
- Después de completar la infusión, enjuague la línea con solución salina.
- Selle los frascos ampolla de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) usados en una bolsa de riesgo biológico y deséchelos en contenedores de desechos de riesgo biológico para su eliminación.

Instrucciones de uso y manipulación

Cada frasco ampolla es de un único uso.

Este medicamento contiene organismos genéticamente modificados. Deben seguirse las precauciones adecuadas para la manipulación, eliminación o exposición accidental de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec):

- **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) debe manejarse asépticamente bajo condiciones asépticas.
- Se debe usar equipo de protección personal (incluidos guantes, gafas de seguridad, bata de laboratorio) al manipular o administrar **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec). El personal médico no debe trabajar con **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) si la piel está lastimada.
- Todos los derrames de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) deben limpiarse con gasas absorbentes y el área del derrame debe desinfectarse con una solución desinfectante, seguida de toallas con alcohol. Todos los materiales de limpieza deben empacarse en doble bolsa y eliminarse de acuerdo con los regímenes institucionales para desechos con riesgo biológico.
- Todos los materiales que puedan haber estado en contacto con **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) (por ejemplo, el frasco ampolla, todos los materiales utilizados para inyección, incluyendo las agujas estériles) deben eliminarse de acuerdo con los regímenes institucionales locales de seguridad de la biotecnología.

Exposición accidental

Se debe evitar la exposición accidental a **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec).

En caso de exposición accidental a la piel, el área afectada debe limpiarse completamente con agua y jabón durante al menos 15 minutos. En caso de exposición accidental a los ojos, el área afectada debe enjuagarse completamente con agua durante al menos 15 minutos.

Precauciones especiales de eliminación

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

La eliminación temporal de vectores de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) ocurre principalmente a través de los desechos corporales. Se debe orientar a los cuidadores de los pacientes sobre el manejo adecuado de las heces de los pacientes:

- Se requiere una buena higiene de manos al entrar en contacto directo con los desechos corporales del paciente durante un mínimo de 1 mes después de la infusión de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec).
- Los pañales desechables deben sellarse en bolsas de basura desechables y desecharse en la basura normal.

XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No existen datos disponibles de estudios clínicos sobre la sobredosificación de **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec). La dosis del medicamento es específica para el peso de cada paciente y se administra una sola vez (ver sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN), por lo tanto, se considera improbable una sobredosis. Se recomienda un ajuste en la dosis de prednisolona, observación clínica de cerca y monitoreo de los parámetros de laboratorio (incluyendo química clínica y hematología) para la respuesta inmune sistémica (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

XV. PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES

Caja con 1 o 2 frascos ampula con 5.5 mL.

Caja con 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13 o 14 frascos ampula con 8.3 mL.

Caja con 1 o 2 frascos ampula con 5.5 mL y con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 frascos ampula con 8.3 mL

XVI. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

- **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) es enviado y entregado congelado ($\leq -60^{\circ}\text{C}$) en frascos ampula transparentes.
- Al recibirlo, coloque inmediatamente la caja en refrigeración a temperatura entre 2 a 8°C.
- **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) es estable por 14 días posteriores a su recepción cuando se almacena entre 2 a 8°C.

- No volver a congelar.
- Debe usarse dentro de los 14 días posteriores a la recepción.
- Al recibir el medicamento, se deberá registrar la fecha de recepción en la caja original antes de guardar el medicamento en refrigeración.
- Debe usarse dentro de los 14 días posteriores a su recepción. Una vez transcurrido este periodo, el producto deberá desecharse.

Después de descongelar, se debe administrar **ZOLGENSMA®** (onasemnogene abeparvovec) lo antes posible. Una vez que el volumen de la dosis se introduce en la jeringa, debe infundirse dentro de las 8 horas. Deseche la jeringa que contiene el vector si no se infunde dentro del plazo de 8 horas.

XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

No se use durante el embarazo ni la lactancia.

Consérvese en su caja original.

No usar este medicamento si se observan partículas o decoloración una vez que el medicamento ha sido descongelado, y antes de la administración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local para la manipulación de residuos con riesgo biológico.

Debe evitarse la exposición accidental a onasemnogene abeparvovec. En caso de exposición de la piel, se debe limpiar exhaustivamente el área afectada con agua y jabón durante un mínimo de 15 minutos. En caso de exposición de los ojos, se deberá enjuagar exhaustivamente el área afectada con agua durante un mínimo de 15 minutos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Propiedad de:

NOVARTIS PHARMA AG.

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Suiza.

Representante Legal e Importador:

NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.

Avenida Insurgentes Sur, No. exterior 2475, Piso 3,
Col. Loreto, C.P. 01090, Álvaro Obregón, Ciudad de
México, México.

©Marca Registrada

CDS: 06-Aug-2024 v2.1

NPI: Ago.2024

TN: 2024-PSB/GLC-1431-s