

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar ZOLGENSMA de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para ZOLGENSMA.

ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec-xioi)

Suspensión para infusión intravenosa

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2019

ADVERTENCIA: LESIÓN HEPÁTICA GRAVE AGUDA

Consulte la información de prescripción completa para la advertencia completa enmarcada.

- Con el uso de ZOLGENSMA pueden ocurrir lesión hepática grave aguda y aumento de las aminotransferasas. (5.1)
- Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente pueden correr mayor riesgo. (8.6)
- Antes de la infusión, evaluar la función hepática de todos los pacientes mediante un examen clínico y análisis de laboratorio (p. ej., aminotransferasas hepáticas [aspartato aminotransferasa {AST} y alanina aminotransferasa {ALT}], bilirrubina total y tiempo de protrombina). Administrar un corticoesteroide sistémico a todos los pacientes antes y después de la infusión de ZOLGENSMA. Continuar monitoreando la función hepática durante, al menos, 3 meses después de la infusión (2.1) (2.3).

INDICACIONES Y USO

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec-xioi) es una terapia génica de vectores virales adenoasociados indicada para el tratamiento de pacientes pediátricos menores de 2 años con atrofia muscular espinal (AME) con mutaciones bialélicas en el gen de *supervivencia de las neuronas motoras 1* (*survival motor neuron 1, SMN1*). (1)

Limitación de uso:

- No se han evaluado la seguridad y la eficacia de la repetición de la administración de ZOLGENSMA. (1, 6.2)
- No se ha evaluado el uso de ZOLGENSMA en pacientes con AME avanzada (p. ej., parálisis completa de las extremidades, dependencia permanente del respirador). (1, 14)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

ZOLGENSMA es solo para infusión intravenosa de dosis única (2).

- La dosis recomendada de ZOLGENSMA es 1.1×10^{14} genomas de vector (vector genomes, vg) por kg de peso corporal.
- Administrar ZOLGENSMA como una infusión intravenosa durante 60 minutos. (2.1, 2.3)
- A partir de un día antes de la infusión de ZOLGENSMA, administrar corticoesteroides sistémicos equivalentes a prednisolona oral en dosis de

1 mg/kg de peso corporal por día durante un total de 30 días. Al final del período de 30 días de un tratamiento con corticoesteroides sistémicos, revisar la función hepática mediante un examen clínico y análisis de laboratorio. En el caso de los pacientes con hallazgos que no son notables, reducir gradualmente la dosis de corticoesteroides durante los siguientes 28 días. Si las anomalías de la función hepática persisten, continuar con corticoesteroides sistémicos (equivalentes a prednisolona oral en dosis de 1 mg/kg/día) hasta que los hallazgos no sean notables y luego reducir progresivamente la dosis de corticoesteroides durante los siguientes 28 días. Consultar a especialistas si los pacientes no responden adecuadamente al equivalente de prednisolona oral en dosis de 1 mg/kg/día. (2.1)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

ZOLGENSMA es una suspensión para infusión intravenosa, suministrada en viales de un solo uso.

ZOLGENSMA se proporciona en un kit que incluye de 2 a 9 viales, como una combinación de 2 volúmenes de llenado del vial (ya sea 5.5 ml u 8.3 ml). Todos los viales tienen una concentración nominal de 2.0×10^{13} genomas de vector (vg) por ml. Cada vial de ZOLGENSMA contiene un volumen extraíble de no menos de 5.5 ml u 8.3 ml.

CONTRAINDICACIONES

Ninguna

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Trombocitopenia: monitorear los recuentos de plaquetas antes de la infusión de ZOLGENSMA y semanalmente durante el primer mes, y luego cada dos semanas durante el segundo y el tercer mes hasta que los recuentos de plaquetas regresen a los valores iniciales. (2.3, 5.2)
- Niveles elevados de troponina-I: monitorear la troponina-I antes de la infusión de ZOLGENSMA y semanalmente durante el primer mes, y luego mensualmente durante el segundo y el tercer mes hasta que el nivel de troponina-I vuelva al nivel inicial. (2.3, 5.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 5\%$) fueron aumento de las aminotransferasas y vómitos. (6)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con AveXis al 1-833-828-3947 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Uso pediátrico: No se recomienda el uso de ZOLGENSMA en recién nacidos prematuros antes de alcanzar la edad gestacional de término completo porque el tratamiento concomitante con corticoesteroides puede afectar negativamente el desarrollo neurológico. Postergar la infusión de ZOLGENSMA hasta que se alcance la edad gestacional de término completo. (8.4)

Ver el punto 17 sobre INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Revisado: 05/2019

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDOS*

ADVERTENCIA: LESIÓN HEPÁTICA GRAVE AGUDA

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis y administración
- 2.2 Preparación
- 2.3 Análisis de laboratorio y monitoreo para evaluar la seguridad

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Lesión hepática grave aguda y aumento de las aminotransferasas
- 5.2 Trombocitopenia
- 5.3 Niveles elevados de troponina-I

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Inmunogenia

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.6 Insuficiencia hepática

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Forma de suministro
- 16.2 Almacenamiento y manipulación

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: LESIÓN HEPÁTICA GRAVE AGUDA

- Con el uso de ZOLGENSMA pueden ocurrir lesión hepática grave aguda y aumento de las aminotransferasas. (5.1)
- Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente pueden correr mayor riesgo. (8.6)
- Antes de la infusión, evaluar la función hepática de todos los pacientes mediante un examen clínico y análisis de laboratorio (p. ej., aminotransferasas hepáticas [aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT)], bilirrubina total y tiempo de protrombina). Administrar un corticoesteroide sistémico a todos los pacientes antes y después de la infusión de ZOLGENSMA. Continuar monitoreando la función hepática durante, al menos, 3 meses después de la infusión (2.1) (2.3).

1 INDICACIONES Y USO

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec-xioi) es una terapia génica de vectores virales adenoasociados indicada para el tratamiento de pacientes pediátricos menores de 2 años con atrofia muscular espinal (AME) con mutaciones bialélicas en el gen de supervivencia de las neuronas motoras 1 (*survival motor neuron 1, SMN1*).

Limitación de uso

- No se han evaluado la seguridad ni la eficacia de la repetición de la administración de ZOLGENSMA (ver *Reacciones adversas* (6.2)).
- No se ha evaluado el uso de ZOLGENSMA en pacientes con AME avanzada (p. ej., parálisis completa de las extremidades, dependencia permanente del respirador) (ver *Estudios clínicos* [14]).

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Solo para infusión intravenosa de dosis única.

2.1 Dosis y administración

La dosis recomendada de ZOLGENSMA es 1.1×10^{14} genomas de vector por kilogramo (vg/kg) de peso corporal.

Tabla 1: Administración de la dosis

Rango de peso del paciente (kg)	Volumen de la dosis ^a (ml)
2.6–3.0	16.5
3.1–3.5	19.3
3.6–4.0	22.0
4.1–4.5	24.8
4.6–5.0	27.5
5.1–5.5	30.3
5.6–6.0	33.0
6.1–6.5	35.8
6.6–7.0	38.5
7.1–7.5	41.3
7.6–8.0	44.0
8.1–8.5	46.8
8.6–9.0	49.5
9.1–9.5	52.3
9.6–10.0	55.0
10.1–10.5	57.8
10.6–11.0	60.5
11.1–11.5	63.3
11.6–12.0	66.0
12.1–12.5	68.8
12.6–13.0	71.5
13.1–13.5 ^b	74.3

^aEl volumen de la dosis se calcula utilizando el límite superior del rango de peso del paciente para los pacientes pediátricos menores de 2 años de entre 2.6 kg y 13.5 kg.

^bEl volumen de la dosis para los pacientes pediátricos menores de 2 años que pesen 13.6 kg o más requerirá una combinación de kits de ZOLGENSMA.

- Antes de la infusión de ZOLGENSMA
 - Evaluar la función hepática (ver el Recuadro de Advertencia, Análisis de laboratorio y monitoreo para evaluar la seguridad [2.3], Advertencias y precauciones [5.1], y Uso en poblaciones específicas [8.6]).
 - Medir los recuentos de plaquetas y la troponina-I (ver Análisis de laboratorio y monitoreo para evaluar la seguridad [2.3], Advertencias y precauciones [5.2] [5.3]).
 - Realizar pruebas iniciales para detectar la presencia de anticuerpos contra el virus adenoasociado 9 (adeno-associated virus 9, AAV9) (anti-AAV9) (ver Análisis de laboratorio y monitoreo para evaluar la seguridad [2.3], Reacciones adversas [6.2]).
- El día antes de la infusión de ZOLGENSMA, comenzar la administración de corticoesteroides sistémicos equivalentes a prednisolona oral en dosis de 1 miligramo por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día) durante un total de 30 días.
- Administrar ZOLGENSMA como una infusión intravenosa de dosis única a través de un catéter venoso.

Seguir los pasos a continuación para la infusión:

1. Coloque un catéter primario en una vena (por lo general, una vena periférica en el brazo o la pierna). Se recomienda la inserción de un catéter de refuerzo.
 2. Programar la bomba de la jeringa para la preparación terapéutica con solución salina, o preparar la sonda manualmente con solución salina.
 3. Administrar ZOLGENSMA en infusión lenta durante 60 minutos. NO INFUNDIR COMO INYECCIÓN INTRAVENOSA RÁPIDA O EN BOLO.
 4. Limpie la vía con solución salina después de la finalización de la infusión.
- Monitorear la función hepática mediante un examen clínico y análisis de laboratorio realizados en forma periódica (ver *Análisis de laboratorio y monitoreo para evaluar la seguridad* [2.3]).
 - Al final del período de 30 días del tratamiento con corticoesteroides sistémicos, revisar el estado de la función hepática clínicamente y mediante la evaluación de la ALT, la AST, la bilirrubina total y el tiempo de protrombina.
 - Para los pacientes con hallazgos que no son notables (examen clínico, bilirrubina total y tiempo de protrombina normales, y niveles de ALT y AST inferiores a dos veces el límite superior de lo normal [upper limit of normal, ULN]), reducir gradualmente la dosis de corticoesteroides durante los siguientes 28 días (ver *Advertencias y precauciones* [5.1]).
 - Si las anomalías de la función hepática persisten, continuar con corticoesteroides sistémicos (equivalente a prednisolona oral en dosis de 1 mg/kg/día) hasta que los valores de AST y ALT sean inferiores a dos veces el ULN y todas las demás evaluaciones regresen al rango normal, y luego reducir gradualmente la dosis de corticoesteroides durante los siguientes 28 días.
 - Consultar a especialistas si los pacientes no responden adecuadamente al equivalente de prednisolona oral en dosis de 1 mg/kg/día.

2.2 Preparación

- Descongelar ZOLGENSMA antes de usar. El contenido del kit de ZOLGENSMA se descongelará en aproximadamente 12 horas, si se colocó en un refrigerador, o en aproximadamente 4 horas si se colocó a temperatura ambiente. Si se descongela en un refrigerador, retire del refrigerador el día de la administración de dosis.
- Cuando se descongela, ZOLGENSMA es un líquido transparente a ligeramente opaco, incoloro a blanco pálido, libre de partículas. Inspeccionar visualmente los viales para detectar partículas de materia y cambio de color antes de la infusión. No usar los viales si se observan partículas o cambio de color.
- NO AGITAR.
- Extraer el volumen de dosis adecuada de todos los viales en una jeringa, eliminar el aire de la jeringa, tapar la jeringa y administrar la jeringa a temperatura ambiente en el lugar de la infusión del paciente.
- Usar ZOLGENSMA en el plazo de las 8 horas de la extracción en la jeringa. Desechar la jeringa que contiene el vector si el fármaco no se infunde en el plazo de 8 horas.
- NO VOLVER A CONGELAR.

2.3 Análisis de laboratorio y monitoreo para evaluar la seguridad

Realizar la prueba de anticuerpos anti-AAV9 en el inicio antes de la infusión de ZOLGENSMA. Se puede repetir la prueba si se informan títulos de anticuerpos anti-AAV9 >1:50 (ver *Dosis y administración* [2.1]).

Llevar a cabo las siguientes pruebas en el inicio y según lo indicado a continuación (ver *Advertencias y precauciones* [5.1, 5.2, 5.3]):

- Función hepática (examen clínico, AST, ALT, bilirrubina total, tiempo de protrombina) semanalmente durante el primer mes; cada dos semanas durante el segundo y el tercer mes, hasta que los resultados sean irrelevantes (resultados del examen clínico, la bilirrubina total y la protrombina normales, y el nivel de ALT y AST 2 veces por debajo del ULN).
- Recuentos de plaquetas semanalmente durante el primer mes, y luego cada dos semanas durante el segundo y el tercer mes hasta que los recuentos de plaquetas regresen a los valores iniciales.
- Troponina-I semanalmente durante el primer mes, y luego mensualmente durante el segundo y el tercer mes hasta que el nivel de troponina-I vuelva al nivel inicial.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

ZOLGENSMA es una suspensión para infusión intravenosa.

ZOLGENSMA se proporciona en un kit que incluye de 2 a 9 viales. Los viales se proporcionan en 2 volúmenes de llenado: 5.5 ml u 8.3 ml.

ZOLGENSMA tiene una concentración nominal de 2.0×10^{13} vg/ml, y cada vial contiene un volumen extraíble de no menos de 5.5 ml u 8.3 ml.

La dosificación intravenosa se determina por el peso corporal del paciente, con una dosis recomendada de 1.1×10^{14} vg/kg para pacientes pediátricos.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Lesión hepática grave aguda y aumento de las aminotransferasas

Puede ocurrir una lesión hepática grave aguda con ZOLGENSMA. Antes de la infusión de ZOLGENSMA, un paciente con AME de inicio en la infancia tuvo un aumento de la AST y la ALT de etiología desconocida (la gamma-glutamyl transferasa [GGT], la bilirrubina total y el tiempo de protrombina fueron normales). El paciente se trató en virtud de un programa de acceso extendido en los Estados Unidos. El paciente recibió corticoesteroides equivalentes a prednisolona oral en dosis de 1 mg/kg/día durante aproximadamente 30 días, seguido de una disminución gradual de la dosis de 14 días. Aproximadamente, 7 semanas después de recibir ZOLGENSMA, el paciente desarrolló ictericia. El análisis de laboratorio fue compatible con una lesión hepática grave aguda, con un nivel de AST de aproximadamente 80 veces el ULN y un nivel ALT de aproximadamente 45 veces el ULN, bilirrubina total de aproximadamente 4 veces el ULN y tiempo de protrombina plasmática de aproximadamente 4 veces el ULN. La biopsia hepática mostró degeneración masiva aguda de los hepatocitos e infiltrado inflamatorio mixto masivo (principalmente linfocitos T positivos para CD8). El paciente se recuperó al estado inicial después del tratamiento con corticoesteroides.

La administración de ZOLGENSMA puede provocar aumentos de la aminotransferasa. Dos (2/44) pacientes en ensayos clínicos tuvieron un aumento de los niveles de AST y ALT de hasta 48 veces el ULN después de la infusión de ZOLGENSMA. Estos pacientes, que de otro modo eran asintomáticos con bilirrubina total normal, se manejaron con corticoesteroides sistémicos, y las anomalías se resolvieron sin secuelas clínicas.

Antes de la infusión de ZOLGENSMA, evaluar la función hepática mediante un examen clínico y análisis de laboratorio (aminotransferasas hepáticas [AST y ALT], nivel de bilirrubina total y tiempo de protrombina). Continuar 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 el tercer mes, hasta que los resultados sean irrelevantes). (ver *Análisis de laboratorio y monitoreo para evaluar la seguridad* [2.3]). Administrar corticoesteroides sistémicos antes y después de la infusión de ZOLGENSMA (ver *Dosis y administración* [2.1]).

5.2 Trombocitopenia

Se observaron disminuciones transitorias en los recuentos de plaquetas, algunas de las cuales cumplieron con los criterios de trombocitopenia, en diferentes puntos temporales después de la infusión de ZOLGENSMA. Monitorear los recuentos de plaquetas antes de la infusión de ZOLGENSMA y en forma periódica en lo sucesivo (semanalmente durante el primer mes; cada dos semanas durante el segundo y el tercer mes hasta que los recuentos de plaquetas regresen al nivel inicial) (ver *Análisis de laboratorio y monitoreo para evaluar la seguridad* [2.3]).

5.3 Niveles elevados de troponina-I

En ensayos clínicos, se observaron aumentos transitorios en los niveles de troponina-I cardíaca (hasta 0.176 µg/l) después de la infusión de ZOLGENSMA. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. Sin embargo, se observó toxicidad cardíaca en estudios con animales (ver *Toxicología y/o farmacología en animales* [13.2]). Monitorear la troponina-I antes de la infusión de ZOLGENSMA y en forma regular durante, al menos, 3 meses en lo sucesivo (semanalmente durante el primer mes y luego mensualmente durante el segundo y el tercer mes hasta que el nivel de troponina-I regrese al nivel inicial) (ver *Análisis de laboratorio y monitoreo para evaluar la seguridad* [2.3]).

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥5 %) fueron aumento de las aminotransferasas y vómitos.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

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

Los datos de seguridad que se describen en esta sección reflejan la exposición a ZOLGENSMA en cuatro estudios de etiqueta abierta llevados a cabo en los Estados Unidos, incluidos un ensayo clínico completado, dos ensayos clínicos en curso y un estudio de seguimiento a largo plazo de observación en curso del ensayo completado. Un total de 44 pacientes con AME recibieron una infusión intravenosa de ZOLGENSMA, 41 pacientes en la dosis recomendada o por encima de esta, y 3 pacientes en una dosis más baja. La población de pacientes tenía un rango de edad de 0.3 meses a 7.9 meses en el momento de la infusión (rango de peso 3.0 kg a 8.4 kg).

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

Tabla 2: Reacciones adversas después del tratamiento con ZOLGENSMA (n = 44)

Reacciones adversas	Pacientes n (%)
Aumento de las aminotransferasas ^{a,b} (>ULN)	12 (27.3%)
Vómitos	3 (6.8%)

ULN = límite superior de lo normal.

^aEl aumento de las aminotransferasas incluye el aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) y/o de la aspartato aminotransferasa (AST).

^bEn el ensayo clínico completado, un paciente (el primer paciente infundido en ese estudio) se inscribió antes de la enmienda al protocolo que estableció la administración de prednisolona antes y después de la infusión de ZOLGENSMA.

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

6.2 Inmunogenia

En los ensayos clínicos de ZOLGENSMA, los pacientes debían tener al inicio títulos de anticuerpos anti-AAV9 ≤1:50, medidos mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA). La evidencia de exposición previa a AAV9 fue poco frecuente. No se han evaluado la seguridad y la eficacia de ZOLGENSMA en pacientes con títulos de anticuerpos anti-AAV9 por encima de 1:50. Realizar la prueba para detectar la presencia de anticuerpos anti-AAV9 al inicio antes de la infusión de ZOLGENSMA. Se puede repetir la prueba si los títulos de anticuerpos anti-AAV9 se informan como >1:50 (ver *Dosis y administración* [2.1], *Análisis de laboratorio y monitoreo para evaluar la seguridad* [2.3]).

Después de la infusión de ZOLGENSMA, se produjeron aumentos en los títulos de anticuerpos anti-AAV9 desde el inicio, en todos los pacientes. En el ensayo clínico completado, los títulos de anticuerpos anti-AAV9 alcanzaron, al menos, 1:102,400 en cada paciente y los valores excedieron 1:819,200 en la mayoría de los pacientes. No se ha evaluado la repetición de la administración de ZOLGENSMA en presencia de títulos altos de anticuerpos anti-AAV9.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Cuando sea posible, se debe ajustar el cronograma de vacunación del paciente a fin de adaptarse a la administración concomitante con corticoesteroides antes y después de la infusión de ZOLGENSMA (ver *Dosis y administración* [2.1]). Ciertas vacunas, como las vacunas contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola (SPR) y contra la varicela, están contraindicadas para pacientes que reciben una dosis de corticoesteroides inmunosupresores de manera considerable (es decir, ≥ 2 semanas de recepción diaria de 20 mg o 2 mg/kg de peso corporal de prednisona o equivalente). No está excluida la profilaxis del VRS estacional. (Guías para las buenas prácticas generales de vacunación [General Best Practice Guidelines for Immunization] [www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf], eds2017)

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos disponibles sobre el uso de ZOLGENSMA en mujeres embarazadas. No se ha realizado ningún estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo con animales con ZOLGENSMA.

En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información disponible sobre la presencia de ZOLGENSMA en la leche materna, los efectos en el lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. El desarrollo y los beneficios para la salud del amamantamiento se deben considerar junto con la necesidad clínica de ZOLGENSMA de la madre y los posibles efectos adversos de ZOLGENSMA en el lactante amamantado o de la afección materna subyacente.

8.4 Uso pediátrico

La administración de ZOLGENSMA a recién nacidos prematuros antes de alcanzar la edad gestacional de término completo no es recomendado porque el tratamiento concomitante con corticoesteroides puede afectar negativamente el desarrollo neurológico. Postergar la infusión de ZOLGENSMA hasta que se alcance la edad gestacional de término completo correspondiente.

No hay información sobre si se debe impedir el amamantamiento en las madres que puedan ser seropositivas para los anticuerpos anti-AAV9.

La seguridad de ZOLGENSMA se estudió en pacientes pediátricos que recibieron una infusión de ZOLGENSMA a la edad de 0.3 a 7.9 meses (rango de peso de 3.0 kg a 8.4 kg) (ver *Reacciones adversas* [6]).

La eficacia de ZOLGENSMA se estudió en pacientes pediátricos que recibieron una infusión de ZOLGENSMA a la edad de 0.5 a 7.9 meses (rango de peso de 3.6 kg a 8.4 kg) (ver *Estudios clínicos* [14]).

8.6 Insuficiencia hepática

Un paciente que recibió ZOLGENSMA desarrolló lesión hepática grave aguda; ese paciente tenía niveles elevados de aminotransferasas antes de la infusión de ZOLGENSMA. En ensayos clínicos, se observó el aumento de las aminotransferasas en los pacientes después de la infusión de ZOLGENSMA (ver *Advertencias y precauciones* [5.1]).

11 DESCRIPCIÓN

ZOLGENSMA es una suspensión de una terapia génica de vectores virales adenoasociados para la infusión intravenosa. Es un AAV9 autocomplementario recombinante que contiene un transgén que codifica la proteína humana de la supervivencia de las neuronas motoras (SMN), bajo el control de un activador de citomegalovirus/promotor híbrido de β -actina de pollo.

ZOLGENSMA tiene una concentración nominal de 2.0×10^{13} vg/ml. Cada vial contiene un volumen extraíble de no menos de 5.5 ml u 8.3 ml, y excipientes Tris 20 mM (pH 8.0), cloruro de magnesio (MgCl₂) 1 mM, cloruro de sodio (NaCl) 200 mM y poloxámero 188 al 0.005 %. ZOLGENSMA viene envasado como suspensión estéril y no contiene conservantes.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

ZOLGENSMA es una terapia génica de AAV9 recombinante diseñada para proporcionar una copia del gen que codifica la proteína SMN en seres humanos. La AME se produce debido a una mutación bialélica en el gen *SMN1*, lo que resulta en una cantidad insuficiente de la expresión de la proteína SMN. La administración intravenosa de ZOLGENSMA que resulta en la transducción de células y la expresión de la proteína SMN se ha observado en dos estudios de casos en seres humanos (ver *Farmacocinética* [12.3]).

12.2 Farmacodinámica

No hay datos de farmacodinámica relevantes desde el punto de vista clínico para ZOLGENSMA.

12.3 Farmacocinética

Se investigó la excreción del vector después de la infusión con ZOLGENSMA en varios puntos temporales durante el ensayo clínico completado. Se obtuvieron muestras de saliva, orina y heces el día después de la infusión, semanalmente hasta el día 30, y luego mensualmente hasta el mes 12 y cada 3 meses a partir de entonces. Las muestras de 5 pacientes se usaron para el análisis de excreción del ADN del vector de ZOLGENSMA hasta la visita del mes 18.

El ADN del vector fue excretado en la saliva, la orina y las heces después de la infusión de ZOLGENSMA, con concentraciones mucho más altas de ADN del vector encontradas en las heces que en la saliva o la orina. La concentración del ADN del vector en la saliva fue baja el día 1 después de la infusión y disminuyó hasta niveles no detectables en el término de 3 semanas. En la orina, la concentración de ADN del vector fue muy baja el día 1 después de la infusión y disminuyó hasta niveles no detectables en el término de 1 a 2 semanas. En las heces, la concentración de ADN del vector fue mucho mayor que en la saliva o la orina durante 1 a 2 semanas después de la infusión, y disminuyó hasta niveles no detectables 1 a 2 meses después de la infusión.

La biodistribución se evaluó en dos pacientes que murieron 5.7 meses y 1.7 meses, respectivamente, después de la infusión de ZOLGENSMA en la dosis de 1.1×10^{14} vg/kg. Ambos casos mostraron que los niveles más altos de ADN del vector se hallaron 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 la expresión de la SMN generalizada en las neuronas motoras de la columna vertebral, las neuronales y los neuroglíocitos del cerebro, y en el corazón, el hígado, los músculos esqueléticos y otros tejidos evaluados.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios con animales para evaluar los efectos de ZOLGENSMA en la carcinogenicidad, la mutagénesis o el deterioro de la fertilidad.

13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

En estudios de toxicología realizados con ratones neonatos, se observaron toxicidades hepáticas y cardíacas dependientes de la dosis después de la administración intravenosa de ZOLGENSMA. Los hallazgos relacionados con ZOLGENSMA en el miocardio, en dosis de 7.9×10^{13} vg/kg y más altas incluyeron inflamación ligera a leve de las células mononucleares acompañada de edema, fibrosis ligera a leve, y degeneración/regeneración difusa de células del miocardio. Otros hallazgos cardíacos adicionales en los niveles de dosis de 1.5×10^{14} vg/kg y más altos incluyeron trombosis auricular mínima a moderada, y dilatación auricular ligera a marcada. Los hallazgos del hígado incluyeron hipertrofia hepatocelular, activación de las células de Kupffer, vacuolación perinuclear y necrosis hepatocelular difusa. La toxicidad de órganos diana en el corazón y el hígado se asoció con la mortalidad en los niveles de dosis de 2.4×10^{14} vg/kg y mayores, aproximadamente 2.2 veces más que el nivel de la dosis clínica recomendada.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de ZOLGENSMA en pacientes pediátricos menores de 2 años con AME con mutaciones bialélicas en el gen *SMN1* se evaluó en un ensayo clínico de etiqueta abierta, de grupo único (en curso) y en un ensayo clínico de etiqueta abierta, de grupo único, de dosis ascendente (completado). Los pacientes presentaban inicio de síntomas clínicos compatibles con AME antes de los 6 meses. Todos los pacientes tenían eliminaciones bialélicas del gen *SMN1* genéticamente confirmadas, 2 copias del gen *SMN2* y ausencia de la modificación c.859G>C en el exón 7 del gen *SMN2* (que predice un fenotipo más leve). Todos los pacientes tenían títulos de anticuerpos anti-AAV9 iniciales de $\leq 1:50$ medidos por ELISA. En ambos ensayos, ZOLGENSMA se administró como una infusión intravenosa de dosis única.

Se estableció la eficacia sobre la base de la supervivencia y el logro de hitos motores de desarrollo, como sentarse sin apoyo. La supervivencia se definió como el momento desde el nacimiento hasta la muerte o la ventilación permanente. La ventilación permanente se definió como la necesidad de ventilación invasiva (traqueotomía) o la asistencia respiratoria durante 16 horas o más por día (incluida la ventilación asistida no invasiva), de manera continua, durante 14 días o más, en ausencia de una enfermedad aguda reversible, sin incluir la ventilación perioperatoria. La eficacia también se estuvo respaldada por las evaluaciones de uso del respirador, de apoyo

nutricional y los puntajes en la Prueba Infantil de Trastornos Musculares del Hospital de Niños de Filadelfia (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, CHOP-INTEND). CHOP-INTEND es una evaluación de las habilidades de motricidad en pacientes con AME de inicio en la infancia.

En el ensayo clínico en curso, se inscribieron 21 pacientes (10 de sexo masculino y 11 de sexo femenino) con AME de inicio en la infancia. Antes del tratamiento con ZOLGENSMA, ninguno de los 21 pacientes necesitaba asistencia de ventilador no invasiva (non-invasive ventilator, NIV) y todos los pacientes podían alimentarse exclusivamente por vía oral (es decir, sin necesidad de nutrición no oral). La media de puntuación de CHOP-INTEND al inicio fue de 31.0 (rango de 18 a 47). Todos los pacientes recibieron 1.1×10^{14} vg/kg de ZOLGENSMA. La media de edad de los 21 pacientes al momento del tratamiento fue de 3.9 meses (rango de 0.5 a 5.9 meses).

Al corte de datos de marzo de 2019, 19 pacientes estaban vivos sin ventilación permanente (es decir, supervivencia sin eventos) y continuaban en el ensayo, mientras que un paciente murió a la edad 7.8 meses debido a la progresión de la enfermedad y un paciente se retiró del estudio a la edad de 11.9 meses. El rango de edad de los 19 pacientes sobrevivientes que continuaron en el ensayo era de 9.4 a 18.5 meses. Al corte de datos, 13 de los 19 pacientes que continuaban en el ensayo alcanzaron los 14 meses sin ventilación permanente, uno de los criterios de valoración de eficacia coprimaria del estudio. Además de la supervivencia, la evaluación de los otros criterios de valoración de la eficacia coprimaria halló que 10 de los 21 pacientes (47.6 %) lograron la capacidad de sentarse sin apoyo durante ≥ 30 segundos entre los 9.2 y los 16.9 meses (la media de edad fue 12.1 meses). En función de la evolución natural de la enfermedad, no se esperaba que los pacientes que cumplieran con los criterios de ingreso en el estudio logaran la capacidad de sentarse sin apoyo y solo se esperaba que aproximadamente el 25 % de estos pacientes sobrevivieran (es decir, estar vivos sin ventilación permanente) más allá de los 14 meses. Además, 16 de los 19 pacientes no habían requerido el uso diario de NIV.

La comparación de los resultados del ensayo clínico en curso con los datos disponibles de la evolución natural de los pacientes con AME de inicio en la infancia proporciona la evidencia principal de la eficacia de ZOLGENSMA.

En el ensayo clínico completado se inscribieron 15 pacientes (6 de sexo masculino y 9 de sexo femenino) con AME de inicio en la infancia, 3 en una cohorte de dosis baja y 12 en una cohorte de dosis alta. En el momento del tratamiento, la media de edad de los pacientes en la cohorte de dosis baja fue 6.3 meses (rango de 5.9 a 7.2 meses) y 3.4 meses (rango de 0.9 a 7.9 meses) en la cohorte de dosis alta. La dosificación recibida por los pacientes en la cohorte de dosis baja fue aproximadamente un tercio de la dosis recibida por los pacientes en la cohorte de dosis alta. Sin embargo, la dosificación justa de ZOLGENSMA recibida por los pacientes en este ensayo clínico completado no está clara debido a un cambio en el método de medición de la concentración de ZOLGENSMA y a las disminuciones en la concentración de ZOLGENSMA almacenado a lo largo del tiempo. La determinación de dosis estimada de manera retrospectiva en la cohorte de dosis alta es aproximadamente de 1.1×10^{14} a 1.4×10^{14} vg/kg.

A los 24 meses después de la infusión de ZOLGENSMA, un paciente en la cohorte de dosis baja cumplió con el criterio de valoración de ventilación permanente; todos los 12 pacientes en la cohorte de dosis alta estaban vivos, sin ventilación permanente. Ninguno de los pacientes en la cohorte de dosis baja fueron capaces de sentarse sin apoyo ni de pararse o caminar; en la cohorte de dosis alta, 9 de los 12 pacientes (75.0 %) fueron capaces de sentarse sin apoyo durante ≥ 30 segundos y 2 pacientes (16.7 %) fueron capaces de pararse y caminar sin asistencia. La comparación de los resultados de la cohorte de dosis baja con los resultados de la cohorte de dosis alta demuestra una relación de respuesta a la dosis que respalda la eficacia de ZOLGENSMA.

16 FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Forma de suministro

ZOLGENSMA se envía congelado (≤ -60 °C [-76 °F]) en viales de 10 ml con 2 volúmenes de llenado (5.5 ml u 8.3 ml).

ZOLGENSMA se proporciona como un kit personalizado para cumplir con los requisitos de administración de la dosis para cada paciente (ver *Dosis y administración* [2.1]), y cada kit incluye:

- Dos (2) a nueve (9) viales de ZOLGENSMA (ver a continuación)
- Una toallita humedecida con alcohol por vial

Los tamaños de kit y los códigos nacionales del fármaco (National Drug Codes, NDC) se proporcionan en la Tabla 3.

Tabla 3: Tamaños del kit de ZOLGENSMA

Peso del paciente (kg)	Vial de 5.5 ml ^a	Vial de 8.3 ml ^b	Total de viales por kit	Número de NDC
2.6–3.0	0	2	2	71894-120-02
3.1–3.5	2	1	3	71894-121-03
3.6–4.0	1	2	3	71894-122-03
4.1–4.5	0	3	3	71894-123-03
4.6–5.0	2	2	4	71894-124-04
5.1–5.5	1	3	4	71894-125-04
5.6–6.0	0	4	4	71894-126-04
6.1–6.5	2	3	5	71894-127-05
6.6–7.0	1	4	5	71894-128-05
7.1–7.5	0	5	5	71894-129-05
7.6–8.0	2	4	6	71894-130-06
8.1–8.5	1	5	6	71894-131-06
8.6–9.0	0	6	6	71894-132-06
9.1–9.5	2	5	7	71894-133-07
9.6–10.0	1	6	7	71894-134-07
10.1–10.5	0	7	7	71894-135-07
10.6–11.0	2	6	8	71894-136-08
11.1–11.5	1	7	8	71894-137-08
11.6–12.0	0	8	8	71894-138-08
12.1–12.5	2	7	9	71894-139-09
12.6–13.0	1	8	9	71894-140-09
13.1–13.5	0	9	9	71894-141-09

^aLa concentración nominal del vial es 2.0×10^{13} vg/ml y contiene un volumen extraíble de no menos de 5.5 ml.

^bLa concentración nominal del vial es 2.0×10^{13} vg/ml y contiene un volumen extraíble de no menos de 8.3 ml.

16.2 Almacenamiento y manipulación

- El producto farmacológico se enviará y entregará congelado (≤ -60 °C [-76 °F]) en viales transparentes.
- Tras la recepción, colocar el kit inmediatamente en un refrigerador de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F).
- ZOLGENSMA es estable durante 14 días desde la recepción, cuando se almacena de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F).
- **NO VOLVER A CONGELAR.**
- Se debe usar dentro de los 14 días de la recepción.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Lesión hepática grave aguda y aumento de las aminotransferasas

Informar a los cuidadores que ZOLGENSMA podría aumentar los niveles de las enzimas hepáticas y provocar lesión hepática grave aguda. Informar a los cuidadores que los pacientes recibirán un corticoesteroide oral antes y después de la infusión con ZOLGENSMA, y se someterán a análisis de sangre regulares para monitorear la función hepática. Informar a los cuidadores que deben comunicarse con su proveedor de atención médica de inmediato si la piel y/o la parte blanca de los ojos del paciente toma un aspecto amarillento, o si el paciente omite una dosis de corticoesteroide o lo vomita.

Vacunación antes y después de la infusión con ZOLGENSMA

Informar a los cuidadores que deben consultar con su proveedor de atención médica para determinar si son necesarios ajustes al cronograma de vacunación del paciente durante el uso de los corticoesteroides. Informar a los cuidadores que, cuando sea posible, el cronograma de vacunación se debe ajustar de manera adecuada para acomodar el tratamiento con corticoesteroides. Se recomienda la profilaxis contra el virus respiratorio sincicial. Consulte a su proveedor de atención médica.

Los cuidadores deben saber que una infección respiratoria viral (p. ej., resfrío, gripe o bronquiolitis) antes o después de la infusión de ZOLGENSMA podría dar lugar a complicaciones más graves. Informar a los cuidadores acerca de los signos de una posible infección respiratoria viral, como tos, sibilancia, estornudos, secreción nasal, dolor de garganta o fiebre. Los cuidadores deben comunicarse con su proveedor de atención médica de inmediato si observan alguno de estos síntomas.

Trombocitopenia

Informar a los cuidadores que ZOLGENSMA podría disminuir el recuento de plaquetas en sangre y aumentar el riesgo de formación de hematomas o sangrado. Informar a los cuidadores que busquen atención médica si el paciente experimenta sangrado o moretones inesperados.

Excreción del vector

La excreción temporal del vector de ZOLGENSMA se produce principalmente a través de los desechos del cuerpo. Informar a los cuidadores sobre el manejo adecuado de las heces del paciente; los procedimientos recomendados incluyen sellar los pañales desechables en bolsas de basura desechables y luego desecharlos en la basura habitual. Proporcionar instrucciones a los cuidadores y a los miembros de la familia acerca de la correcta higiene de las manos al momento de estar en contacto directo con los desechos del cuerpo del paciente. Se deben seguir estas precauciones durante un mes después de la infusión de ZOLGENSMA.

Fabricado, embalado y distribuido por:

AveXis, Inc.

2275 Half Day Road, Suite 200

Bannockburn, IL 60015 EE. UU.

Licencia N.º 2104 de EE. UU.

SMA003-F19-ZOL-CPI-US

US-ZOL-19-0210 12/2019

