

Zolgensma[®]
(onasemnogeno abeparvoveque)

Novartis Biociências S.A.

suspensão injetável

$2,0 \times 10^{13}$ GV/ML

Bula Profissional

ZOLGENSMA®

onasemnogeno abeparvoveque

APRESENTAÇÕES

Zolgensma® 2,0 × 10¹³ gv/mL*

(*gv/mL = corresponde a quantidade de genomas virais por mL)

Frascos contendo 5,5 mL ou 8,3 mL de suspensão para infusão intravenosa.

Zolgensma® tem uma concentração nominal de 2,0 x 10¹³ gv/mL e em cada frasco contém um volume extraível de não menos que 5,5 mL ou 8,3 mL.

A dose intravenosa recomendada é de 1,1 x 10¹⁴ gv/Kg por paciente pediátrico. Para maiores informações consulte o item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”.

Zolgensma® é fornecido em forma de kit contendo 2 a 14 frascos. Para maiores detalhes sobre a composição dos kits consulte o item “7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO”.

VIA INTRAVENOSA**USO PEDIÁTRICO ABAIXO DE 2 ANOS****COMPOSIÇÃO**

O Zolgensma® é uma suspensão para infusão intravenosa de uma terapia gênica baseada em um vetor viral adeno-associado. Trata-se de um AAV9 recombinante autocomplementar contendo uma codificação transgênica da proteína humana de sobrevivência do neurônio motor (SMN), sob o controle de um promotor híbrido CMV *enhancer* / beta-actina de galinha.

Cada mL contém onasemnogeno abeparvoveque em uma concentração nominal de 2,0 × 10¹³ gv/mL (genomas virais).

Excipientes: trometamol, cloreto de magnésio, cloreto de sódio, poloxaleno, ácido clorídrico e água para injetáveis.

O Zolgensma® é embalado como suspensão estéril e não contém conservantes.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**ADVERTÊNCIA: HEPATOTOXICIDADE**

- Lesão hepática aguda grave e elevação das aminotransferases podem ocorrer com o uso de Zolgensma®.
- Os pacientes com comprometimento hepático preexistente podem estar em maior risco.

Antes da infusão, avaliar a função hepática de todos os pacientes mediante exame clínico e exames laboratoriais (p. ex., aminotransferases hepáticas [aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT)], bilirrubina total, albumina, tempo de protrombina, PTT e RNI). Administrar corticosteroide sistêmico para todos os pacientes antes e depois da infusão de Zolgensma®. Monitorar a função hepática durante pelo menos 3 meses após a infusão.

1. INDICAÇÕES

Zolgensma® é uma terapia gênica baseada em um vetor viral adeno-associado, indicada para o tratamento de pacientes pediátricos abaixo de 2 anos de idade com atrofia muscular espinhal (AME), com:

- mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e diagnóstico clínico de AME do tipo I, ou;
- mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2).

Limitações de uso:

- A segurança e a eficácia da administração repetida de Zolgensma® não foram avaliadas. Consulte o item “9. REAÇÕES ADVERSAS”.
- O uso de Zolgensma® em pacientes com AME avançada (p. ex., paralisia total dos membros, dependência permanente de ventilação) não foi avaliado. Consulte o item “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

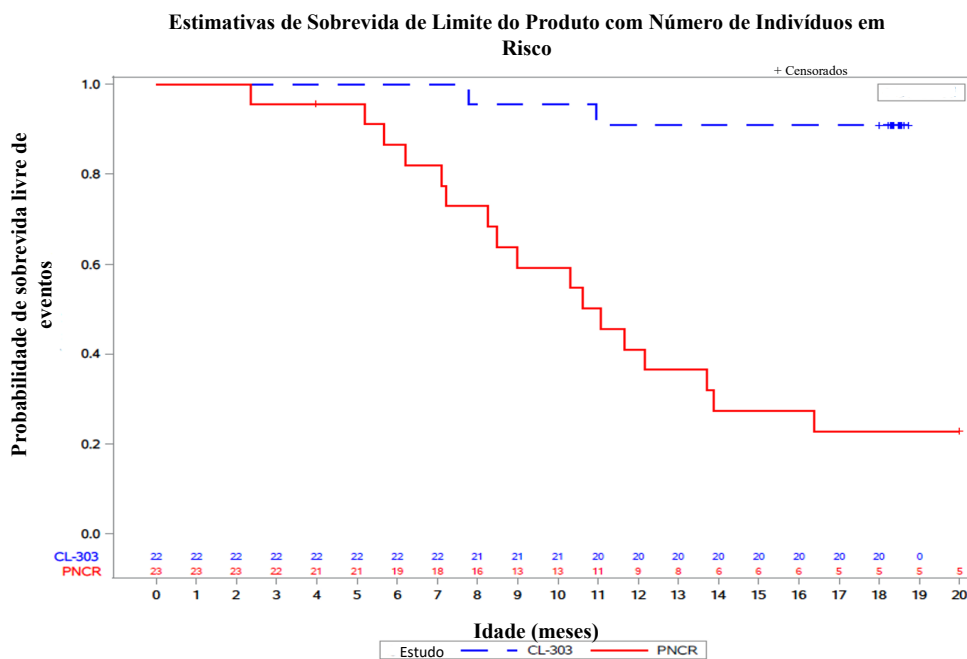
A eficácia de Zolgensma® em pacientes pediátricos com AME com mutações bialélicas no gene SMN1 foi avaliada em quatro ensaios clínicos abertos de braço único.

Estudo de Fase 3 AVXS-101-CL-303 em Pacientes com AME

O AVXS-101-CL-303 (Estudo CL-303) é um estudo completo de Fase 3, aberto, de braço único, de dose única da administração intravenosa de Zolgensma® na dose terapêutica ($1,1 \times 10^{14}$ gv/kg). Vinte e dois pacientes foram incluídos com AME de início na infância e duas cópias do gene SMN2. Antes do tratamento com Zolgensma®, nenhum dos 22 pacientes precisou de suporte ventilatório não invasivo (VNI), e todos os pacientes se alimentavam exclusivamente por via oral (ou seja, sem necessidade de suporte nutricional). A pontuação média do Teste Infantil de Distúrbios Neuromusculares do Hospital Infantil da Filadélfia (CHOP-INTEND) no início do estudo foi de 32,0 pontos (variação de 18 a 52). A idade média dos 22 pacientes no momento do tratamento era de 3,7 meses (faixa de 0,5 a 5,9 meses).

Dos 22 pacientes incluídos, 21 pacientes sobreviveram sem a necessidade de ventilação permanente (ou seja, sobrevivência livre de eventos) até $\geq 10,5$ meses de idade, 20 pacientes sobreviveram até ≥ 14 meses de idade (desfecho co-primário de eficácia), e 20 pacientes sobreviveram livres de eventos até os 18 meses de idade. Três pacientes não completaram o estudo, dos quais dois pacientes apresentaram um evento (morte ou ventilação permanente), que levou a 90,9% (IC de 95%: 79,7%, 100,0%) de sobrevida livre de eventos (vivos sem ventilação permanente) em 14 meses de idade (consulte a Figura 1).

Figura 1 - Tempo (meses) até a morte ou ventilação permanente no Estudo CL-303



PNCR = coorte de história natural da Pediatric Neuromuscular Clinical Research.

Para os 14 pacientes no Estudo CL-303 que alcançaram o marco de sentar sem suporte por pelo menos 30 segundos em qualquer visita durante o estudo, a idade mediana quando esse marco foi demonstrado pela

primeira vez foi de 12,6 meses (variação de 9,2 a 18,6 meses). Treze pacientes (59,1%) confirmaram o marco de sentar sem suporte por pelo menos 30 segundos na visita de 18 meses (desfecho coprimário, $p < 0,0001$). Um paciente alcançou o marco de sentar-se de maneira independente por 30 segundos com 16 meses de idade, mas esse marco não foi confirmado na visita do Mês 18. Os marcos de desenvolvimento confirmados por vídeo para os pacientes no Estudo CL-303 estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 - Tempo mediano até o alcance de marcos motores documentado por vídeo no Estudo CL-303

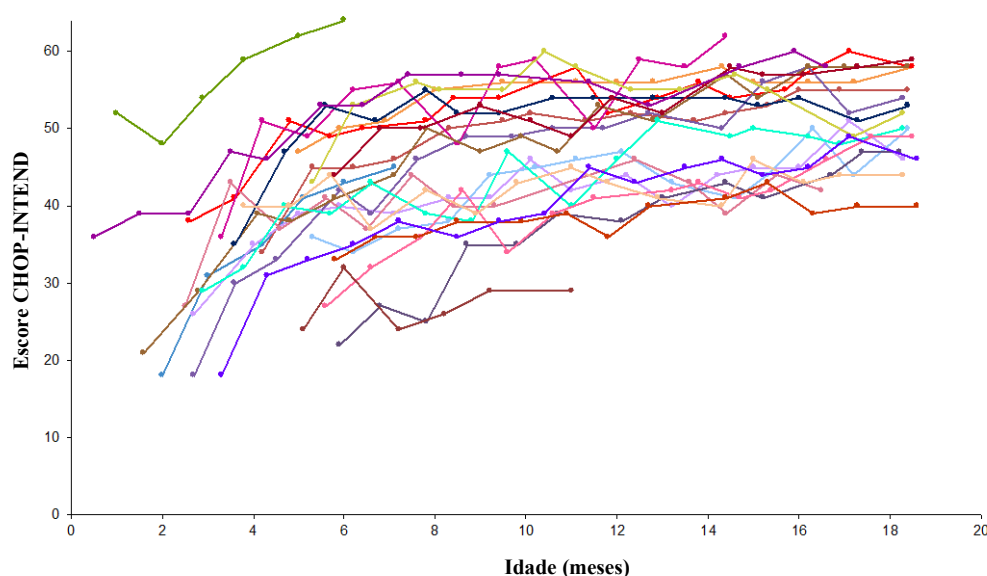
Marco documentado por vídeo	Número de pacientes que alcançaram o marco n/N (%)	Idade mediana até o alcance do marco (Meses)	Intervalo de confiança de 95%
Controle da cabeça	17/20* (85,0)	6,8	(4,77, 7,57)
Rolar deitado para os lados	13/22 (59,1)	11,5	(7,77, 14,53)
Sentar-se sem suporte por 30 segundos	14/22 (63,6)	12,5	(10,17, 15,20)
Sentar-se sem suporte por pelo menos 10 segundos (OMS)	14/22 (63,6)	13,9	(11,00, 16,17)

*Foi relatado que 2 pacientes apresentaram Controle da Cabeça pela avaliação clínica na visita basal.

Um paciente (4,5%) também foi capaz de andar com suporte com 12,9 meses. Com base na história natural da doença, não seria esperado que os pacientes que atenderam aos critérios para entrada no estudo atingissem a capacidade de sentar-se sem suporte, e seria esperado que apenas 25% aproximadamente desses pacientes sobrevivessem (ou seja, estariam vivos sem a necessidade de ventilação permanente) além dos 14 meses de idade. Além disso, 18 dos 22 pacientes eram independentes do suporte ventilatório aos 18 meses de idade.

Melhoras na função motora também foram observadas, conforme avaliado pela escala CHOP-INTEND; consulte a Figura 2. Vinte e um pacientes (95,5%) alcançaram uma pontuação da CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 pacientes (63,6%) haviam alcançado uma pontuação da CHOP-INTEND ≥ 50 e 9 pacientes (40,9%) haviam alcançado uma pontuação da CHOP-INTEND ≥ 58 . Os pacientes com AME Tipo 1 sem tratamento quase nunca alcançam uma pontuação do CHOP-INTEND ≥ 40 .

Figura 2 - Pontuações da Função Motora da Escala CHOP-INTEND no Estudo CL-303 (N=22)

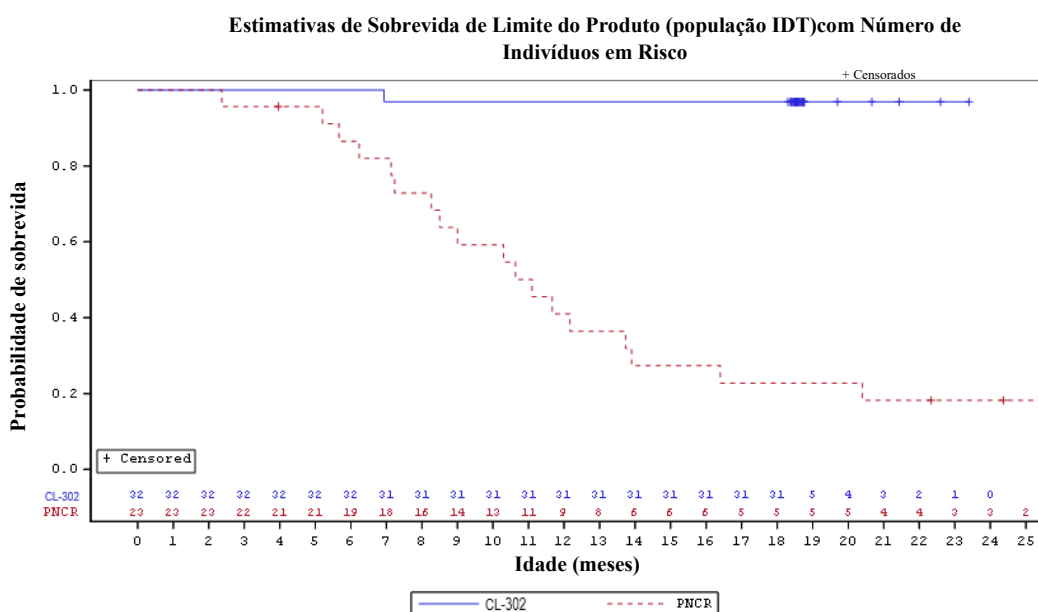


Estudo de fase 3 AVXS-101-CL-302 em pacientes com AME

AVXS-101-CL-302 (Estudo CL-302) é um estudo completo de Fase 3, aberto, de braço único, de dose única de administração intravenosa de Zolgensma® na dose terapêutica ($1,1 \times 10^{14}$ gv / kg). Trinta e três pacientes foram incluídos com AME de início na infância e 2 cópias do gene SMN2. Antes do tratamento com Zolgensma®, 9 pacientes (27,3%) relataram a necessidade de suporte ventilatório e 9 pacientes (27,3%) relataram a necessidade de suporte alimentar. A pontuação média da CHOP-INTEND dos 33 pacientes no início do estudo foi de 27,9 pontos (variação de 14 a 55). A idade média dos 33 pacientes no momento do tratamento era de 4,1 meses (variação de 1,8 a 6,0 meses).

Dos 33 pacientes incluídos (população que concluiu o estudo), um paciente (3%) foi tratado fora da faixa etária do protocolo e, portanto, não foi incluído na população com intenção de tratar (IDT). Dos 32 pacientes da população IDT, um paciente (3%) foi a óbito durante o estudo, devido à progressão da doença. Dos 32 pacientes na população IDT, 14 pacientes (43,8%) alcançaram o marco de sentarem-se por pelo menos 10 segundos em qualquer visita até/e incluindo a visita de 18 meses (desfecho de eficácia primário). A idade média quando este marco foi alcançado pela primeira vez era de 15,9 meses (variação de 7,7 a 18,6 meses). Trinta e um pacientes (96,9%) na população IDT sobreviveram sem ventilação permanente (ou seja, sobreviveram livres de eventos) até ≥ 14 meses de idade (desfecho de eficácia secundária, ver Figura 3).

Figura 3 - Tempo (meses) até a morte ou ventilação permanente no Estudo CL-302



PNCR = Coorte de história natural de Pesquisa Clínica Neuromuscular Pediátrica

Os marcos de desenvolvimento adicionais confirmados por vídeo para pacientes na população que concluiu o estudo Estudo CL-302 em qualquer visita até e incluindo a visita de 18 meses estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2 – Tempo mediano até o alcance de marcos motores documentado por vídeo no Estudo CL-302 (população que concluiu o estudo)

Marco documentado por vídeo	Número de pacientes que alcançaram o marco n/N (%)	Idade mediana até o alcance do marco (Meses)	Intervalo de confiança de 95%
Controle da cabeça	23/30* (76,7)	8,0	(5,8, 9,2)

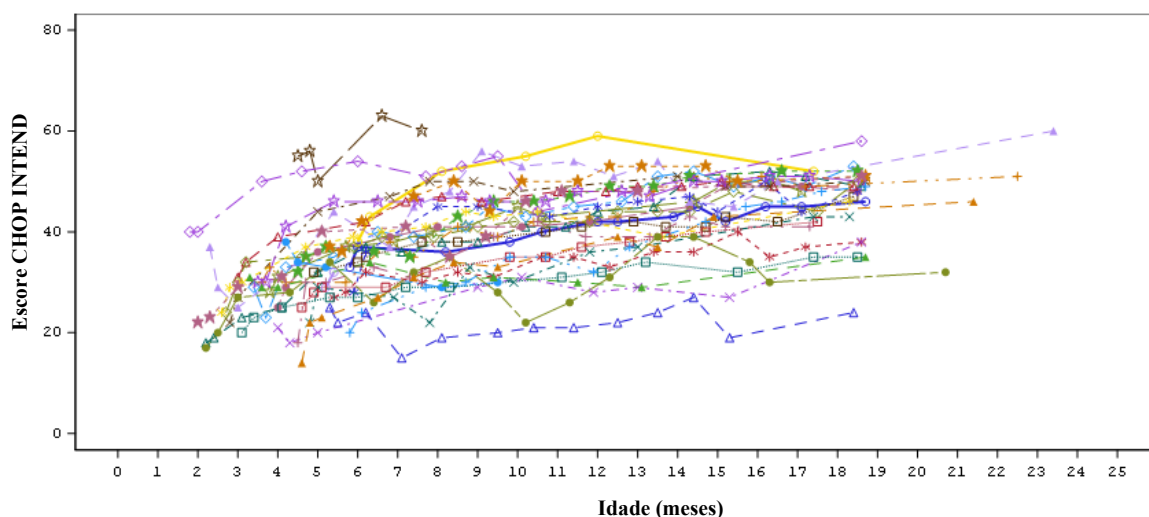
Rolar deitado para os lados	19/33 (57,6)	15,3	(12,5, 17,4)
Sentar-se sem suporte por 30 segundos	16/33 (48,5)	14,3	(8,3, 18,3)

* 3 pacientes foram relatados como tendo controle de cabeça por avaliação clínica no início do estudo.

Um paciente (3%) atingiu os marcos motores de engatinhar, ficar em pé com suporte, ficar em pé sem suporte, andar com suporte e andar independente até a idade de 18 meses.

Dos 33 pacientes incluídos, 24 pacientes (72,7%) alcançaram uma pontuação da CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 pacientes (42,4%) alcançaram uma pontuação da CHOP-INTEND ≥ 50 e 3 pacientes (9,1%) alcançaram uma pontuação da CHOP-INTEND ≥ 58 (consulte a Figura 4). Os pacientes com AME tipo 1 não tratados quase nunca atingem uma pontuação da CHOP-INTEND ≥ 40 .

Figura 4 - Pontuações da função motora da escala CHOP-INTEND no estudo CL-302 (população que concluiu o estudo; N = 33) *

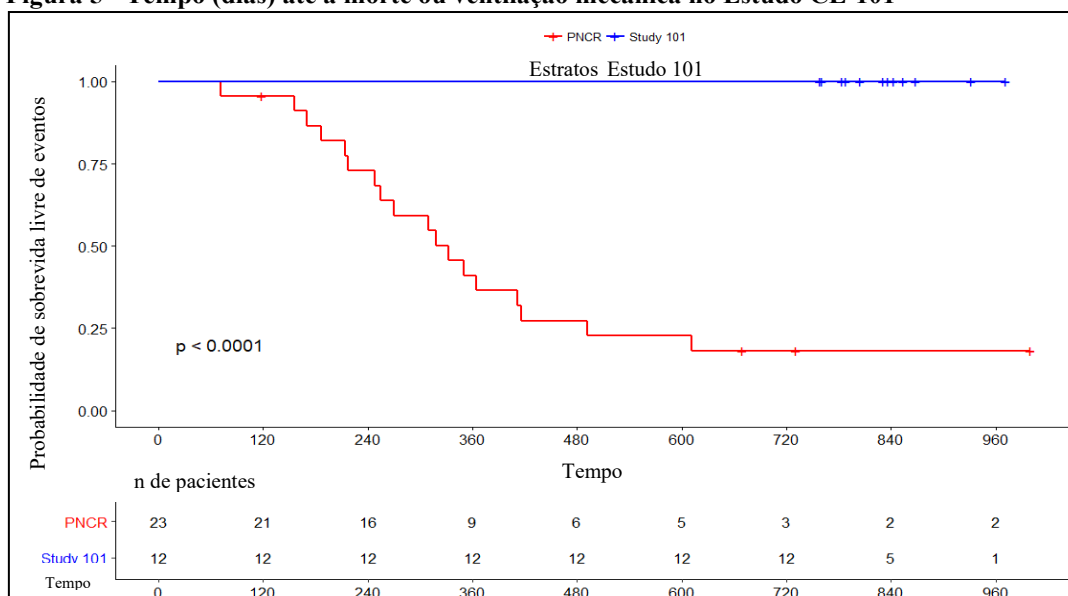


* Observação: a pontuação total calculada programaticamente para um paciente (---▲---) no mês 7 (pontuação total = 3) é considerada inválida. Todos os itens não foram pontuados e a pontuação total deveria ter sido definida como “ausente” (ou seja, não calculado).

Estudo de Fase 1 AVXS-101-CL-101 em Pacientes com AME

Os resultados observados no Estudo CL-303 são corroborados pelo estudo completo AVXS-101-CL-101 (estudo de Fase 1 em AME Tipo 1, Estudo CL-101), no qual Zolgensma[®] foi administrado na forma de uma infusão intravenosa única em 12 pacientes de 3,6 kg a 8,4 kg (0,9 a 7,9 meses de idade). Com 14 meses de idade, todos os pacientes tratados estavam livres de eventos, ou seja, sobreviveram sem ventilação mecânica, em comparação com 25% na coorte de história natural. Ao final do estudo (24 meses após a dose), todos os pacientes tratados estavam livres de eventos, em comparação com menos de 8% na coorte de história natural; consulte a Figura 5.

Figura 5 - Tempo (dias) até a morte ou ventilação mecânica no Estudo CL-101



PNCR = coorte de história natural da Pediatric Neuromuscular Clinical Research.

Em 24 meses de acompanhamento pós-tratamento, 10 de 12 pacientes eram capazes de se sentar sem suporte por ≥ 10 segundos, 9 pacientes eram capazes de se sentar sem suporte por ≥ 30 segundos e 2 pacientes eram capazes de ficar de pé e caminhar sem auxílio. Dez de 12 pacientes do Estudo CL-101 continuam a ser acompanhados em um estudo a longo prazo (até o momento 6,6 anos após a administração) e todos os 10 pacientes estavam vivos e sem ventilação permanente em 23 de maio de 2021. Todos os pacientes mantiveram os marcos alcançados anteriormente ou alcançaram novos marcos, incluindo sentar-se sem suporte, ficar de pé com suporte e caminhar independente. Cinco dos 10 pacientes não relataram tratamento concomitante com nusinersena ou risdiplam durante o estudo de longo prazo. A manutenção da eficácia e o cumprimento dos marcos não podem, portanto, ser atribuídos exclusivamente ao Zolgensma[®] nos outros 5 pacientes. O marco de ficar em pé com assistência foi recentemente adquirido por 2 pacientes que não haviam recebido nusinersena ou risdiplam em nenhum momento antes do alcance do marco motor.

Estudo de Fase 3 AVXS-101-CL-304 em Pacientes com AME pré-sintomática

O Estudo CL-304 é um estudo completo de Fase 3, global, aberto, de braço único, de dose única, multicêntrico, de Zolgensma[®] intravenoso em pacientes recém-nascidos pré-sintomáticos de até 6 semanas de idade com previsão de desenvolvimento de AME com 2 (coorte 1, n=14) ou 3 (coorte 2, n=15) cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2).

Coorte 1:

Os 14 pacientes tratados com 2 cópias do SMN2 foram acompanhados até os 18 meses de idade. Todos os pacientes sobreviveram sem eventos até > 14 meses de idade sem ventilação permanente.

Todos os 14 pacientes alcançaram o marco de sentar independente por pelo menos 30 segundos em qualquer visita, até a visita de 18 meses de idade (desfecho primário de eficácia), com idades variando de 5,7 a 11,8 meses com 11 dos 14 pacientes que alcançaram o marco de sentar independente em ou antes de 279 dias de idade, posição do percentil 99 para o desenvolvimento desse marco. Nove pacientes alcançaram o marco de andar independente (64,3%). Todos os catorze pacientes alcançaram as pontuações da CHOP-INTEND ≥ 58 em qualquer visita até aos 18 meses de idade. Nenhum paciente necessitou de qualquer suporte ventilatório ou de alimentação durante o estudo.

Coorte 2:

Os 15 pacientes tratados com 3 cópias de SMN2 foram acompanhados até 24 meses de idade. Todos os pacientes sobreviveram livres de eventos até 24 meses de idade, sem ventilação permanente.

Todos 15 pacientes foram capazes de ficar de pé sem suporte por pelo menos 3 segundos (desfecho primário de eficácia), em idades variando de 9,5 a 18,3 meses, com 14 dos 15 pacientes que conseguiram ficar em pé sem suporte com ou antes de 514 dias de idade, posição do percentil 99 para o desenvolvimento desse marco. Catorze pacientes (93,3%) foram capazes de andar pelo menos 5 passos de forma independente. Todos os 15 pacientes alcançaram uma pontuação em escala de > 4 nos subtestes motores grossos e finos da escala Bayley-III dentro de 2 desvios padrão da média para a idade em qualquer visita pós-linha de base até os 24 meses de idade. Nenhum paciente necessitou de qualquer suporte ventilatório ou de alimentação durante o estudo.

Referências Bibliográficas

1. AVXS-101-CL-303 Phase 3 Study in Patients with Type 1 SMA;
2. AVXS-101-CL-101 Phase 1 Study in Patients with Type 1 SMA;
3. AVXS-101-CL-304 Phase 3 Study in Patients with pre-symptomatic SMA.
4. 2.5 Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information - Acute Liver Failure. Novartis. 03-Feb-2021.
5. 2.5 Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Updates to Thrombotic Microangiopathy. Novartis. 10-May-2021.
6. 2.5 Clinical Overview - Study AVXS-101-CL-302. Novartis. 03-May-2021.
7. [Clinical Study Report] AVXS-101-CL-302: Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 with One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion. Novartis. 26-Apr-2021.
8. Clinical Overview for CDS v1.6: Benefit-Risk Assessment. Novartis. 22-Nov-2021.
9. 2.7.4 Summary of Clinical Safety in Spinal Muscular Atrophy. Novartis. 20-Oct-2021.
10. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in Spinal Muscular Atrophy. Novartis. 20-Oct-2021
11. [Clinical Study Report] AVXS-101-CL-304: A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants with Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy with Multiple Copies of *SMN2*. Novartis. 05-Oct-2021.
12. RPT-380: Biodistribution of AVXS-101 Utilizing FBV/NJ Neonatal Mice Intravenously Dosed using GMP Lot 816836. Novartis. 03-Mar-2021.
13. RPT-645: Biodistribution of AVXS-101 utilizing FVB/NCrl Neonatal Mice Intravenously Dosed using Lot 600443. Novartis. 11-Feb-2021.
14. 2.4 Nonclinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Reporting of additional Nonhuman Primate (NHP) data. Novartis. 19-Nov-2021.
15. Study 2070093. AVXS-101: Single Dose Intravenous 6-month Toxicity Study in Juvenile Cynomolgus Monkeys with a 6-Week Interim Evaluation Period. Novartis. 22-Jun-2021.
16. Study 1970356. AVXS-101: Single Dose Intrathecal Toxicity and Biodistribution Study with a 6-Week Interim Evaluation Period and 12-month Terminal Evaluation Period in Cynomolgus Monkeys. Novartis. 30-Jun-2021
17. 2.5 Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Systemic immune response, Thrombotic microangiopathy and Thrombocytopenia. Novartis. 2022.
18. 2.5 Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Acute liver failure with fatal outcome. Novartis. 2022.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Outras drogas para distúrbio do sistema músculo esquelético. ATC: M09AX09.

Mecanismo de ação

Zolgensma® é uma terapia gênica recombinante baseada em AAV9, desenvolvida para fornecer uma cópia do gene que codifica a proteína SMN humana. A AME é causada por uma mutação bialélica no gene SMN1, que resulta em expressão insuficiente da proteína SMN. Observou-se que a administração intravenosa de Zolgensma® resultou em transdução e expressão de proteína SMN em dois estudos de casos humanos. Consulte “Propriedades farmacocinéticas”.

Efeitos farmacodinâmicos

Não há dados farmacodinâmicos clinicamente relevantes para onasemnogeno abeparvoveque.

Propriedades farmacocinéticas

A excreção do vetor após a infusão com onasemnogeno abeparvoveque foi investigada em diversos intervalos de tempo durante o estudo clínico concluído. Amostras de saliva, urina e fezes foram coletadas no dia após a infusão, semanalmente até o 30º dia, mensalmente até o 12º mês e, posteriormente, a cada 3 meses. Amostras de 5 pacientes foram usadas para análise da eliminação do DNA do vetor de onasemnogeno abeparvoveque até a visita do 18º mês.

O DNA do vetor foi detectado na saliva, na urina e nas fezes após a infusão de onasemnogeno abeparvoveque, com concentrações muito mais elevadas do DNA vetorial encontrado nas fezes do que na saliva ou na urina. A concentração do DNA do vetor na saliva foi baixa no 1º dia após a infusão e diminuiu até níveis indetectáveis em 3 semanas. Na urina, a concentração do DNA do vetor foi muito baixa no 1º dia após a infusão e diminuiu até níveis indetectáveis em 1 a 2 semanas. Nas fezes, a concentração do DNA do vetor foi muito maior do que na saliva ou na urina durante 1 a 2 semanas após a infusão e diminuiu até níveis indetectáveis em 1 a 2 meses após a infusão.

A biodistribuição foi avaliada em dois pacientes que receberam a infusão de onasemnogeno abeparvoveque na dose de $1,1 \times 10^{14}$ e que faleceram, respectivamente, após 5,7 e 1,7 meses da infusão. Ambos os casos demonstraram que os níveis mais elevados de DNA do vetor foram encontrados no fígado. O DNA do vetor também foi detectado no baço, coração, pâncreas, linfonodos inguiniais, músculos esqueléticos, nervos periféricos, rins, pulmões, intestinos, gônadas, medula espinhal, cérebro e timo. A imunocoloração para proteína SMN revelou expressão generalizada de SMN nos neurônios motores espinhais, células neuronais e gliais do cérebro e no coração, no fígado, nos músculos esqueléticos e em outros tecidos avaliados.

Dados de segurança pré-clínica

Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade

Nenhum estudo animal foi realizado para avaliar os efeitos de Zolgensma® na carcinogênese, mutagênese ou comprometimento da fertilidade.

Toxicologia e/ou farmacologia animal

Em estudos de toxicologia conduzidos em camundongos recém-nascidos, foram observadas toxicidades cardíacas e hepáticas dependentes da dose após a administração intravenosa de Zolgensma®. Achados no miocárdio relacionados ao Zolgensma®, em doses de $7,9 \times 10^{13}$ gv/kg e superiores, incluíram inflamação celular mononuclear de leve a moderada acompanhada por edema, fibrose leve a moderada e degeneração/regeneração difusa de células miocárdicas. Outros achados cardíacos em níveis de dose de $1,5 \times 10^{14}$ gv/kg e superiores incluíram trombose atrial mínima a moderada e dilatação atrial leve a acentuada.

A toxicidade de órgãos-alvo no coração e no fígado foi associada com mortalidade em níveis de dose de $2,4 \times 10^{14}$ gv/kg e superiores, aproximadamente 2,2 vezes mais elevada do que o nível de dose clínica recomendado.

Os achados hepáticos em camundongos incluíram hipertrofia hepatocelular, ativação celular de Kupffer e necrose hepatocelular difusa. Em estudos de toxicidade de longo prazo com administração intravenosa e intratecal (não indicada para uso) de onasemnogeno abeparvovec em primatas juvenis não humanos, achados hepáticos, incluindo necrose celular única de hepatócitos e hiperplasia celular oval, demonstraram reversibilidade parcial (intravenosa) ou completa (intratecal).

Em um estudo de toxicologia com duração de 6 meses realizado em primatas juvenis não humanos, a administração de uma dose única de onasemnogeno abeparvoveque na dose intravenosa clinicamente recomendada, com ou sem tratamento com corticosteroide, resultou em inflamação aguda, mínima a leve de células mononucleares e degeneração neuronal nos gânglios da raiz dorsal (GRD) e gânglios trigêmeos (GT), bem como degeneração axonal e / ou gliose na medula espinhal. Aos 6 meses, esses achados não progressivos resultaram em resolução total no GT e resolução parcial (diminuição da incidência e / ou gravidade) no GRD e na medula espinhal. Após a administração intratecal de onasemnogeno abeparvoveque (não indicado para uso), esses achados agudos e não progressivos foram observados com gravidade mínima a moderada em primatas juvenis não humanos com resolução parcial a total em 12 meses.

Esses achados em primatas não humanos não tiveram observações clínicas correlativas, portanto, a relevância clínica em humanos é desconhecida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Não há contraindicações.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hepatotoxicidade

Lesão hepática aguda grave pode ocorrer com o uso de Zolgensma[®]. Casos de insuficiência hepática aguda com desfechos fatais foram relatados. Um paciente no Programa de Acesso Expandido (MAP) dos EUA que apresentou níveis anormais de AST/ALT (> 3 vezes o LSN) antes da administração de Zolgensma[®] apresentou piora da lesão hepática aguda após a administração de Zolgensma[®]. O paciente apresentou recuperação da lesão hepática no período de 4 meses com administração de prednisolona.

A administração de Zolgensma[®] pode resultar em elevações das aminotransferases, o que pode ser grave. Pacientes com lesão hepática ou infecção viral hepática aguda pré-existente apresentam um risco maior de lesão hepática grave / insuficiência hepática aguda.

Pacientes com níveis de ALT, AST ou bilirrubina total (exceto devido à icterícia neonatal) superior a 2 vezes o limite superior de normalidade (LSN) não foram estudados em ensaios clínicos com Zolgensma[®].

Antes da infusão de Zolgensma[®], avaliar a função hepática mediante exame clínico e exames laboratoriais (aminotransferases hepáticas [AST e ALT], bilirrubina total, albumina, tempo de protrombina, PTT e RNI). Consulte o item “Exames Laboratoriais e monitoramento para avaliação de segurança”. Administrar corticosteroide sistêmico antes e depois da infusão de Zolgensma[®]. Consulte o item 8 “POSOLOGIA E MODO DE USAR - Dose e administração”.

A função hepática (ALT, AST, bilirrubina total) deve ser monitorada por pelo menos 3 meses após a infusão e em outros momentos conforme indicação clínica (consulte seção 8 “POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Prontamente avaliar clinicamente e monitorar de perto os pacientes com piora nos resultados dos testes de função hepática e/ou sinais ou sintomas de doença aguda.

Em caso de suspeita de lesão hepática, são recomendados testes adicionais (por exemplo, albumina, tempo de protrombina, PTT e RNI).

Os riscos e benefícios da terapia com Zolgensma[®] em pacientes com insuficiência hepática pré-existente devem ser cuidadosamente considerados.

Hepatotoxicidade imunomediada geralmente manifestada como níveis elevados de ALT e /ou AST. Lesão hepática aguda grave e/ou insuficiência hepática aguda, incluindo casos fatais, foram relatadas no uso de Zolgensma[®] e pode exigir ajuste do regime de tratamento com corticosteroides, incluindo longa duração ou aumento da dose (consulte seções 8 “POSOLOGIA E MODO DE USAR” e 9 “REAÇÕES ADVERSAS”).

AST, ALT, bilirrubina total, albumina, tempo de protrombina, PTT e RNI devem ser avaliados antes da infusão de Zolgensma[®]. AST, ALT e bilirrubina total devem ser monitorados semanalmente durante o mês após a infusão de Zolgensma[®] e durante o período de redução gradual do corticosteroide. Se o paciente estiver clinicamente estável com achados normais ao final do período de redução do corticosteroide, a função hepática deve continuar a ser monitorada a cada duas semanas por mais um mês. A redução gradual dos corticosteroides sistêmicos não deve ser considerada até que os níveis de AST/ALT sejam menores que 2x o LSN (consulte seção 8 “POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Trombocitopenia

Foram observadas reduções transitórias nas contagens de plaquetas, algumas das quais atenderam os critérios de trombocitopenia tipicamente nas duas primeiras semanas após a infusão de Zolgensma[®] (consulte seção 9 “REAÇÕES ADVERSAS”).

A contagem de plaquetas deve ser obtida antes da infusão de Zolgensma® e depois em intervalos regulares; deve-se acompanhar para detectar reduções significativas nas primeiras duas semanas após a infusão e regularmente (pelo menos semanalmente no primeiro mês e a cada duas semanas durante o segundo e terceiro mês, até que a contagem de plaquetas retorne ao valor basal). Consulte o item “Exames Laboratoriais e monitoramento para avaliação de segurança”.

Microangiopatia trombótica

Casos de microangiopatia trombótica (MAT) foram relatados no cenário pós-comercialização de Zolgensma® geralmente nas primeiras duas semanas após a infusão (ver seção 9. Reações Adversas). A microangiopatia trombótica é caracterizada por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e lesão renal aguda. A ativação simultânea do sistema imunológico (por exemplo, infecções, vacinações) foi identificada como um fator contribuinte em alguns casos.

É aconselhável a atenção imediata aos sinais e sintomas de MAT, pois a MAT pode resultar em risco de vida ou desfechos fatais.

A trombocitopenia é uma característica chave da MAT, portanto, a contagem de plaquetas deve ser monitorada de perto quanto a diminuição significativa nas primeiras duas semanas após a infusão e regularmente após a infusão (ver subseção Trombocitopenia), bem como os sinais e sintomas de MAT, como hipertensão, aumento de hematomas, convulsões ou diminuição da produção de urina. Caso esses sinais e sintomas ocorram na presença de trombocitopenia, uma avaliação diagnóstica adicional para anemia hemolítica e disfunção renal deve ser prontamente realizada. Se ocorrerem sinais clínicos, sintomas e/ou achados laboratoriais consistentes com MAT, um hematologista pediátrico e/ou nefrologista pediátrico deve ser consultado imediatamente para gerenciar a MAT conforme indicação clínica.

Elevação de Troponina I

Foram observados aumentos nos níveis cardíacos de troponina-I após a infusão de onasemnogeno abeparveque. Níveis elevados de troponina-I encontrados em alguns pacientes podem indicar potencial lesão do tecido miocárdico. Com base nestes achados e na toxicidade cardíaca observada em camundongos, os níveis de troponina-I devem ser monitorados antes da infusão com onasemnogeno abeparveque e monitorado por pelo menos 3 meses após a infusão do onasemnogeno abeparveque ou até que os níveis retornem ao intervalo normal de referência para pacientes com AME. Considere a consulta com um cardiologista, caso necessário.

Resposta imunológica sistêmica

Devido ao aumento do risco de resposta imune sistêmica grave, recomenda-se que os pacientes estejam clinicamente estáveis em seu estado de saúde geral (por exemplo: hidratação e estado nutricional, ausência de infecção) antes da infusão de Zolgensma®. Zolgensma® deve ser adiado em pacientes com infecções até que a infecção seja resolvida e o paciente esteja clinicamente estável. Os sinais clínicos ou sintomas de infecção não devem ser evidentes no momento da infusão de Zolgensma® (consulte seção 8 “POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

A infecção, aguda (por exemplo, respiratória) ou crônica descontrolada pode aumentar o risco de uma resposta imune sistêmica grave, potencialmente resultando em cursos clínicos mais graves da infecção. Os pacientes com infecção foram excluídos da participação em ensaios clínicos de Zolgensma®. O aumento da vigilância na prevenção, monitoramento e no tratamento da infecção respiratória viral é recomendado antes e depois da infusão de Zolgensma®.

A profilaxia sazonal contra o vírus sincicial respiratório (VSR) é recomendada e deve estar atualizada. O médico deve estar ciente da possibilidade de insuficiência adrenal relacionada a uma duração mais longa do tratamento com corticosteroides para doses elevadas.

Imunogenicidade

Nos estudos clínicos de Zolgensma®, a confirmação do título anticorpo AAV9 de 1:50 ou menor foi requerido antes da infusão. Não foi estabelecido se a infusão de Zolgensma® pode apresentar um risco de resposta imunológica para pacientes com anticorpo AAV9 pré-existentes em uma concentração maior. A segurança e a eficácia de Zolgensma® não foi estabelecida em pacientes com título de anticorpo AAV9

basal acima de 1:50. Os pacientes devem ser testados para a presença de anticorpo AAV9 antes da infusão de Zolgensma[®]. Resteste pode ser realizado caso o título de anticorpo AAV9 seja reportado acima de 1:50. Uma resposta imunológica ao capsídeo do vetor viral adeno-associado do sorotipo 9 (AAV9) ocorrerá após a administração de Zolgensma[®].

AME avançada

Considerando que a AME resulta em danos progressivos e irreversíveis aos neurônios motores, o benefício de onasemnogeno abeparvoveque em pacientes sintomáticos depende da gravidade da doença no período do tratamento, com tratamento precoce resultando em maior benefício potencial. Enquanto pacientes sintomáticos com AME avançada não alcançarão o mesmo desenvolvimento motor geral que os indivíduos saudáveis, eles podem se beneficiar clinicamente da terapia gênica, dependendo do avanço da doença no momento do tratamento.

A perda progressiva de neurônios motores é irreversível. O médico responsável deve considerar que o benefício é seriamente reduzido em pacientes com fraqueza muscular e insuficiência respiratória, pacientes em ventilação permanente e pacientes incapazes de deglutir.

O perfil benefício / risco de Zolgensma[®] em pacientes com AME avançada, mantidos vivos através de ventilação permanente e sem perspectiva de melhora, não foi estabelecido.

Risco teórico de tumorigenicidade como resultado da integração do vetor

Existe um risco teórico de tumorigenicidade devido à integração do DNA do vetor AAV no genoma. Zolgensma[®] é composto por um vetor AAV9 não replicante cujo DNA persiste em grande parte na forma episomal. Casos raros de integração aleatória de vetor no DNA humano são possíveis com AAV recombinante. A relevância clínica de eventos individuais de integração é desconhecida, mas reconhece-se que eventos individuais de integração podem potencialmente contribuir para um risco de tumorigenicidade.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Não há dados disponíveis sobre o uso de Zolgensma[®] em gestantes. Não foram conduzidos estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento animal com Zolgensma[®].

Lactação

Não há informação disponível sobre a presença de Zolgensma[®] no leite humano, efeitos sobre o lactente ou efeitos na produção de leite.

Fertilidade

Nenhum estudo animal foi realizado para avaliar os efeitos de Zolgensma[®] no comprometimento da fertilidade.

Uso pediátrico

A administração de Zolgensma[®] em recém-nascidos prematuros antes de atingir a idade gestacional a termo não é recomendada porque o tratamento concomitante com corticosteroides pode comprometer o desenvolvimento neurológico. Adiar a infusão de Zolgensma[®] até que a idade gestacional a termo seja atingida.

Não há informações se a amamentação deve ser restrita no caso de mães que possam ser soropositivas para anticorpos anti-AAV9.

A segurança do Zolgensma[®] foi estudada em pacientes pediátricos que receberam infusão aos 0,3 a 7,9 meses (variação de peso entre 3,0 kg a 8,4 kg). Consulte o item “9. REAÇÕES ADVERSAS”.

A eficácia do Zolgensma[®] foi estudada em pacientes pediátricos que receberam infusão de Zolgensma[®] aos 0,5 a 7,9 meses (variação de peso entre 3,6 kg e 8,4 kg). Consulte o item “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”.

Os dados sobre a eficácia e segurança do uso de Zolgensma® em pacientes com 2 ou mais anos de idade ou com peso corporal superior a 13,5 kg são limitados. O médico deve avaliar a relação benefício *versus* risco para a realização da infusão, considerando a condição do paciente

Comprometimento hepático

Um paciente que recebeu Zolgensma® desenvolveu lesão hepática aguda grave. Esse paciente apresentou níveis elevados de aminotransferases antes da infusão de Zolgensma®. Nos ensaios clínicos, foi observada elevação das aminotransferases nos pacientes após infusão de Zolgensma®. Consulte o item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Quando viável, ajustar o cronograma de vacinação do paciente para acomodar a administração concomitante de corticosteroides antes e após a infusão de Zolgensma®. Consulte o item “Dose e administração”. Vacinas vivas, como SRC ou tríplice viral (Sarampo, Rubéola e Caxumba) e varicela, são contraindicadas para pacientes recebendo doses de esteroides substancialmente imunossupressoras (ou seja, ≥ 2 semanas de doses diárias de 20 mg ou 2 mg/kg de peso corporal de prednisolona ou equivalente). A profilaxia de VSR (vírus sincicial respiratório) sazonal é recomendada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Como fornecer, armazenar e manusear o produto

Fornecimento do medicamento

O Zolgensma® é fornecido como um kit personalizado para atender às necessidades de dosagem para cada paciente (consulte o item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”), e cada kit contém:

- Dois (2) a quatorze (14) frascos de Zolgensma® (consulte a seguir na Tabela 3)

Tabela 3 - Tamanhos dos kits de Zolgensma®

Peso do paciente (kg)	Configuração do kit de Zolgensma®		
	Frasco de 5,5 mL ^a	Frasco de 8,3 mL ^b	Total de frascos por kit
2,6 – 3,0	0	2	2
3,1 – 3,5	2	1	3
3,6 – 4,0	1	2	3
4,1 – 4,5	0	3	3
4,6 – 5,0	2	2	4
5,1 – 5,5	1	3	4
5,6 – 6,0	0	4	4
6,1 – 6,5	2	3	5
6,6 – 7,0	1	4	5
7,1 – 7,5	0	5	5
7,6 – 8,0	2	4	6
8,1 – 8,5	1	5	6
8,6 – 9,0	0	6	6
9,1 – 9,5	2	5	7
9,6 – 10,0	1	6	7
10,1 – 10,5	0	7	7
10,6 – 11,0	2	6	8
11,1 – 11,5	1	7	8
11,6 – 12,0	0	8	8
12,1 – 12,5	2	7	9
12,6 – 13,0	1	8	9

Peso do paciente (kg)	Configuração do kit de Zolgensma®		
	Frasco de 5,5 mL ^a	Frasco de 8,3 mL ^b	Total de frascos por kit
13,1 – 13,5	0	9	9
13,6 – 14,0	2	8	10
14,1 – 14,5	1	9	10
14,6 – 15,0	0	10	10
15,1 – 15,5	2	9	11
15,6 – 16,0	1	10	11
16,1 – 16,5	0	11	11
16,6 – 17,0	2	10	12
17,1 – 17,5	1	11	12
17,6 – 18,0	0	12	12
18,1 – 18,5	2	11	13
18,6 – 19,0	1	12	13
19,1 – 19,5	0	13	13
19,6 – 20,0	2	12	14
20,1 – 20,5	1	13	14
20,6 – 21,0	0	14	14

^a A concentração nominal do frasco é de $2,0 \times 10^{13}$ gv/mL e contém um volume extraível não inferior a 5,5 mL.

^b A concentração nominal do frasco é de $2,0 \times 10^{13}$ gv/mL e contém um volume extraível não inferior a 8,3 mL.

Cuidados especiais para o armazenamento

- O produto é transportado e fornecido congelado (≤ -60 °C) em frascos transparentes.
- Após o recebimento, colocar o kit imediatamente em um refrigerador entre 2°C e 8°C.
- Zolgensma® é estável por até 14 dias após o recebimento, quando armazenado entre 2°C e 8°C.
- **NÃO RECONGELAR.**
- Deve ser utilizado até 14 dias após o recebimento.

Após descongelado, Zolgensma® deve ser administrado assim que possível. Após preparo da seringa, deve ser infundido em até 8 horas. Descartar a seringa que contém o vetor se o medicamento não for administrado no período de 8 horas.

Instruções de uso e manuseio

Cada frasco é para uso único.

Este produto contém organismo geneticamente modificado (OGM). Precauções apropriadas para o manuseio, descarte e exposição acidental ao Zolgensma® devem ser seguidas:

- Zolgensma® deve ser manuseado de forma asséptica sob condições estéreis.
- Equipamentos de proteção individual (incluindo luvas, óculos de segurança, jaleco de laboratório e mangas) devem ser utilizados ao manusear ou administrar Zolgensma®. A equipe não deve trabalhar com Zolgensma® caso apresente cortes ou arranhões na pele.
- Todos os derramamentos de Zolgensma® devem ser limpos com gaze absorvente, e a área de derramamento deve ser desinfetada utilizando uma solução com água sanitária, seguida por lenços com álcool. Todos os materiais de limpeza devem ser colocados em sacos duplos e descartados de acordo com as diretrizes da instituição e/ou normas específicas para resíduos biológicos.

- Todos os materiais que possam ter entrado em contato com Zolgensma® (ex. frasco, todos os materiais utilizados para a injeção, incluindo panos estéreis e agulhas) devem ser descartados em conformidade com as diretrizes da instituição e/ou normas específicas para resíduos biológicos.

Exposição acidental

A exposição acidental ao Zolgensma® deve ser evitada.

Em caso de exposição acidental da pele, a área afetada deve ser cuidadosamente limpa com água e sabão por no mínimo 15 minutos. Em caso de exposição acidental dos olhos, a área afetada deve ser cuidadosamente lavada com água por no mínimo 15 minutos.

Precauções especiais para descarte

Qualquer medicamento não utilizado ou material residual deve ser descartado em conformidade com as diretrizes locais.

A eliminação temporária do vetor de Zolgensma® pode ocorrer, principalmente através de resíduos corporais. Orientar os cuidadores a respeito do manuseio adequado das fezes do paciente:

- Uma boa higiene das mãos (uso de luvas de proteção e em seguida lavar bem as mãos com sabão e água corrente morna ou um desinfetante para as mãos à base de álcool) é exigida ao entrar em contato direto com resíduos corporais do paciente por no mínimo 1 mês após a infusão de Zolgensma®.
- Fraldas descartáveis devem ser fechadas em sacos duplos de lixo descartáveis e descartadas no lixo comum.

NÃO AGITAR. NÃO RECONGELAR.

O prazo de validade a partir da data de fabricação é de 12 meses na temperatura de ≤ -60 °C.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do medicamento

Suspensão estéril, límpida a levemente opaca, incolor a levemente esbranquiçada e livre de conservantes.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Zolgensma® deve ser infundido apenas por um profissional de saúde.

Com o objetivo de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registrados.

Uma resposta imunológica ao capsídeo do vetor viral adeno-associado do sorotipo 9 (AAV9) ocorrerá após a administração de Zolgensma®, portanto os pacientes não devem ser infundidos novamente com Zolgensma®.

Zolgensma® é destinado ao tratamento de dose única.

Dose e administração

A dose recomendada de Zolgensma® é $1,1 \times 10^{14}$ genomas virais por kg (gv/kg).

O kit de Zolgensma® consiste em 2 volumes de frasco (5,5 mL ou 8,3 mL). Todos os frascos possuem uma concentração nominal de $2,0 \times 10^{13}$ gv/mL. A dose e o kit apropriados de Zolgensma® são determinados pelo peso corporal do paciente

Tabela 4 - Dosagem recomendada com base no peso corporal do paciente

Faixa de peso do paciente (kg)	Dose (gv)	Volume da dose ^a (mL)
2,6 – 3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1 – 3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6 – 4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1 – 4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
4,6 – 5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1 – 5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6 – 6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1 – 6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6 – 7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1 – 7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6 – 8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1 – 8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6 – 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1 – 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6 – 10,0	$1,10 \times 10^{15}$	55,0
10,1 – 10,5	$1,16 \times 10^{15}$	57,8
10,6 – 11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1 – 11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6 – 12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1 – 12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8
12,6 – 13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5
13,1 – 13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3
13,6 – 14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77
14,1 – 14,5	$1,60 \times 10^{15}$	79,8
14,6 – 15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5
15,1 – 15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3
15,6 – 16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88
16,1 – 16,5	$1,82 \times 10^{15}$	90,8
16,6 – 17,0	$1,87 \times 10^{15}$	93,5
17,1 – 17,5	$1,93 \times 10^{15}$	96,3
17,6 – 18,0	$1,98 \times 10^{15}$	99
18,1 – 18,5	$2,04 \times 10^{15}$	101,8
18,6 – 19,0	$2,09 \times 10^{15}$	104,5
19,1 – 19,5	$2,15 \times 10^{15}$	107,3
19,6 – 20,0	$2,20 \times 10^{15}$	110
20,1 – 20,5	$2,26 \times 10^{15}$	112,8
20,6 – 21,0	$2,31 \times 10^{15}$	115,5

^a O volume da dose é calculado usando o limite superior da variação de peso corporal do paciente para pacientes pediátricos com menos de 2 anos de idade entre 2,6kg e 21,0 kg.

Devido ao risco aumentado da resposta imune sistêmica grave, recomenda-se que os pacientes estejam clinicamente estáveis em seu estado de saúde geral (por exemplo: hidratação e estado nutricional, ausência de infecção) antes da infusão de Zolgensma[®]. Zolgensma[®] deve ser adiado em pacientes com infecções até que a infecção seja resolvida e o paciente esteja clinicamente estável. (consulte o item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Exames laboratoriais e monitoramento para avaliação de segurança

Antes da infusão de Zolgensma[®], os seguintes exames laboratoriais devem ser realizados na avaliação basal (consulte o item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”):

- Teste de anticorpos AAV9 (um novo teste pode ser realizado se os títulos de anticorpos AAV9 forem relatados como acima de 1:50)
- Função hepática: alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), bilirrubina total, albumina, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial (PTT) e razão normalizada internacional (RNI)
- Creatinina
- Hemograma completo (incluindo hemoglobina e contagem de plaquetas)
- Troponina-I

Após a infusão de Zolgensma[®], os exames laboratoriais a seguir devem ser realizados regularmente (consulte o item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

- Função hepática: ALT, AST e bilirrubina total
- Contagens de plaquetas
- Troponina I

Em caso de infecções ativas não controladas agudas ou crônicas, o tratamento deve ser adiado até que a infecção seja resolvida ou controlada (consulte o item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR” E “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Tratamento com corticoide sistêmico pré e pós infusão de Zolgensma[®]

Elevações transitórias nas aminotransferases hepáticas após o tratamento com Zolgensma[®] foram apresentadas por alguns pacientes (consulte item “9. REAÇÕES ADVERSAS”). A fim de controlar uma possível elevação nas aminotransferases hepáticas, todos os pacientes devem receber corticoide sistêmico, administrado por via oral antes e depois da administração de Zolgensma[®] (consulte o item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Tratamento com corticoide sistêmico antes da infusão de Zolgensma[®]

Um dia antes da infusão de Zolgensma[®], realizar o pré-tratamento com prednisolona oral a uma dose de 1 mg/kg/dia (ou equivalente se outro corticoide for usado).

Continuação do tratamento com corticoide sistêmico/Monitoramento da função hepática após a infusão de Zolgensma[®]

- Prednisolona deve ser administrada diariamente a uma dose de 1 mg/kg/dia (ou equivalente se outro corticoide for usado) durante 30 dias após a infusão de Zolgensma[®].
- Ao final do período de 30 dias de tratamento com corticosteroide sistêmico, verificar a condição hepática clinicamente e por meio da avaliação de ALT, AST e bilirrubina total. A função hepática deve ser monitorada durante no mínimo 3 meses após a infusão de Zolgensma[®], e em outros momentos conforme indicação clínica. Consulte o item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”.
- Prontamente avaliar clinicamente e monitorar de perto os pacientes com piora nos resultados dos testes de função hepática e/ou sinais ou sintomas de doença aguda.
- No caso de pacientes com achados não significativos (exame clínico normal, bilirrubina total, níveis de ALT e AST abaixo de 2 × LSN): Reduzir gradualmente a dose de corticosteroides durante os 28 dias seguintes. Os corticosteroides sistêmicos não devem ser interrompidos abruptamente. Consulte o item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”.
- Se as anormalidades da função hepática persistirem, continuar os corticosteroides sistêmicos (prednisolona oral a 1 mg/kg/dia ou equivalente) até que os valores de AST e ALT estejam abaixo de 2 × LSN e todas as outras avaliações retornem ao intervalo normal e, então, reduzir gradualmente a dose de corticosteroides durante os 28 dias seguintes ou mais, se necessário. Os corticosteroides sistêmicos não devem ser interrompidos abruptamente, mas diminuídos gradualmente.
- Consultar prontamente um gastroenterologista pediátrico ou hepatologista se o paciente não responder adequadamente a 1 mg/kg/dia de prednisolona oral ou equivalente. Se a corticoterapia

oral não for tolerada ou eficaz, os corticosteroides intravenosos podem ser considerados como uma indicação clínica (vide item 5 “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Populações Especiais

Insuficiência renal

A segurança e a eficácia de Zolgensma® não foram estabelecidas em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática

A terapia com Zolgensma® deve ser considerada com cautela em pacientes com insuficiência hepática (consulte o item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Pacientes pediátricos

A experiência em pacientes com 2 ou mais anos de idade ou com peso corporal superior a 13,5 kg é limitada. A administração de Zolgensma® a neonatos prematuros antes de alcançarem a idade gestacional a termo deve ser considerada com cautela. A segurança e a eficácia de Zolgensma® não foram estabelecidas nestes pacientes.

Método de administração

Zolgensma® é destinado somente à infusão intravenosa de dose única.

Preparo de Zolgensma®

- Zolgensma® deve ser preparado de maneira asséptica.
- Descongelar o Zolgensma® sob refrigeração (2 a 8°C) por aproximadamente 16 horas, ou em temperatura ambiente (20 a 25°C) por aproximadamente 6 horas.
- Não use Zolgensma® caso não esteja descongelado.
- Caso seja descongelado sob refrigeração, remover Zolgensma® do refrigerador no dia da administração.
- Quando descongelado, o Zolgensma® é um líquido límpido a levemente opaco, incolor a levemente esbranquiçado, sem partículas. Inspeccionar visualmente os frascos para detectar partículas e descoloração antes da infusão. Não utilizar os frascos se houver partículas ou descoloração.
- NÃO AGITAR.
- Imediatamente antes da administração, extrair o volume de dose apropriado de todos os frascos em uma seringa, remover o ar, tampar a seringa e entregar no local da infusão do paciente.
- Após extração da dose e preparo da seringa, ela deve ser utilizada no período de 8 horas. Descartar a seringa que contém o vetor se o medicamento não for administrado no período de 8 horas.
- NÃO RECONGELAR.

Instrução para infusão intravenosa:

- Colocar o cateter primário em uma veia periférica (braço ou perna).
- A inserção de um catéter reserva é recomendada.
- Programar a bomba de seringa com solução salina preparatória ou preparar os tubos manualmente com solução salina.
- Administrar Zolgensma® como infusão intravenosa lenta por 60 minutos. NÃO ADMINISTRAR A INFUSÃO NA FORMA DE UMA INJEÇÃO INTRAVENOSA RÁPIDA OU EM BOLUS.
- Lavar o sistema com solução salina após o término da infusão.
- Fechar os frascos de Zolgensma® usados em um saco para materiais de risco biológico e descartar em recipientes para resíduos biológicos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Zolgensma® foi avaliada em 99 pacientes que receberam Zolgensma® na dose recomendada ($1,1 \times 10^{14}$ gv/kg) a partir de 5 estudos clínicos com desenho aberto (CL-101, CL-303, CL-302, CL-304,

CL-306). A idade dos pacientes variou de 0,3 meses a 7,9 meses no momento da administração (faixa de peso: 3,0 kg a 8,4 kg).

As reações adversas relatadas com mais frequência ($\geq 5\%$) após a administração de Zolgensma[®] foram aumento da aspartato aminotransferase, aumento da alanina aminotransferase, aumento das transaminases, vômitos, trombocitopenia, aumento da troponina, aumento da gama-glutamiltransferase e pirexia.

Resumo tabulado de reações adversas ao medicamento a partir de estudos clínicos

As reações adversas ao medicamento identificadas com Zolgensma[®] em todos os pacientes tratados por infusão intravenosa na dose recomendada são apresentadas na Tabela 5.

As reações adversas ao medicamento provenientes de estudos clínicos estão listadas por classe de sistema de órgãos do MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas ao medicamento são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes em primeiro. Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas ao medicamento são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é fundamentada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\leq 1/100$ a $<1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muito raro ($<1/10.000$).

Tabela 5.1 – Reações adversas ao medicamento após tratamento intravenoso com Zolgensma[®]

Reações Adversas ao Medicamento	Frequência, % (N=99)	Categoria de frequência
Distúrbios do sangue e sistema linfático		
Trombocitopenia ^{a)}	6,1	Comum
Distúrbios gastrintestinais		
Vômito	8,1	Comum
Distúrbios gerais e condições relacionadas à administração		
Pirexia	5,1	Comum
Investigações		
Elevação de transaminases ^{b)}	13,1	Muito comum
Elevação de aspartato aminotransferase	20,2	Muito Comum
Elevação de alanina aminotransferase	16,2	Comum
Aumento da gama-glutamiltransferase.	5,1	Comum
Troponina aumentada ^{c)}	5,1	Comum
^{a)} A trombocitopenia inclui trombocitopenia e diminuição da contagem de plaquetas. ^{b)} Elevação de Transaminases incluem transaminases aumentadas e hipertransaminasaemia. ^{c)} O aumento da troponina inclui aumento da troponina e aumento da troponina T.		

Reações adversas ao medicamento de experiência pós-comercialização (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas ao medicamento foram derivadas da experiência pós-comercialização com Zolgensma[®], incluindo relatos espontâneos e casos da literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança sua frequência, que é, portanto, categorizada como desconhecida. As reações adversas ao medicamento estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos no MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas aos medicamentos são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 5.2 – Resumo tabulado de reações adversas ao medicamento de experiência pós-comercialização

Distúrbios do sangue e sistema linfático
Microangiopatia trombótica
Doenças hepatobiliares
Insuficiência hepática aguda ^{a)}
Lesão hepática aguda

^{a)} Inclui casos fatais

Descrição de reações adversas ao medicamento selecionadas

Distúrbios hepatobiliares

Alguns pacientes apresentaram elevações de AST e ALT $> 20 \times$ LSN e foram sintomáticos (por exemplo, vômitos, icterícia), que exigia o uso de corticosteróides, às vezes com duração prolongada e/ou uma dose mais alta (vide item 5 “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Fora dos ensaios clínicos, incluindo o cenário de pós-comercialização, houve relatos de crianças que desenvolveram sinais e sintomas de insuficiência hepática aguda (por exemplo, icterícia, coagulopatia, encefalopatia) tipicamente dentro de 2 meses de tratamento com Zolgensma[®], apesar de receber corticosteróides profiláticos antes e depois infusão. Casos de insuficiência hepática aguda com desfechos fatais foram relatados.

Trombocitopenia transitória

Em ensaios clínicos, reduções transitórias em relação ao valor basal nas contagens médias de plaquetas, alguns dos quais preencheram os critérios para trombocitopenia, foram observadas em múltiplos períodos após a dose e foram resolvidas no período de duas semanas. As reduções nas contagens de plaquetas foram mais proeminentes durante a primeira semana de tratamento (consulte o item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Elevações dos níveis de troponina I

Elevações nos níveis de troponina I cardíaca até 0,2 mcg/L após a infusão de Zolgensma[®] foram observadas. A relevância clínica desses achados não é conhecida (consulte o item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Imunogenicidade

A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e da especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade de anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por diversos fatores, que incluem metodologia do ensaio, manuseio da amostra, momento de coleta da amostra, medicamentos concomitantes e doença subjacente. Títulos de anticorpos anti-AAV9 pré e pós-terapia gênica foram medidos nos estudos clínicos (consulte o item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”).

Em estudos clínicos de Zolgensma[®], todos os pacientes que receberam Zolgensma[®] apresentaram títulos de anticorpos anti-AAV9 com resultado menor ou igual a 1:50 na visita basal. Elevações médias desde a visita basal no título de anticorpos anti-AAV9 foram observadas em todos os pacientes para os níveis de títulos de anticorpos anti-peptídeo AAV9, refletindo a resposta normal a antígeno viral não próprio. Alguns pacientes apresentaram títulos de anticorpos anti-AAV9 que excederam o nível de quantificação; no entanto, a maioria desses pacientes não apresentou reações adversas ao medicamento possivelmente significativas do ponto de vista clínico. Portanto, nenhuma relação foi estabelecida entre títulos elevados de anticorpos anti-AAV9 e o potencial de reações adversas ao medicamento ou parâmetros de eficácia.

No estudo clínico AVXS-101-CL-101, 16 pacientes foram selecionados quanto ao título de anticorpos anti-AAV9: 13 pacientes apresentaram títulos inferiores a 1:50 e foram incluídos no estudo; três pacientes apresentaram títulos acima de 1:50, dos quais dois foram testados novamente após a interrupção da amamentação, e seus títulos foram medidos em menos de 1:50, e ambos foram incluídos no estudo. Não há nenhuma informação a respeito de se a amamentação deve ser restrita em mães que podem ser soropositivas para anticorpos anti-AAV9. Todos os pacientes apresentaram títulos de anticorpos anti-AAV9 de 1:50 ou menos antes do tratamento com Zolgensma[®] e subsequentemente apresentaram um aumento nos títulos de anticorpos anti-AAV9 até no mínimo 1:102.400 e até mais de 1:819.200. Nenhum paciente tratado com Zolgensma[®] demonstrou uma resposta imune ao transgene.

Atenção: Produto está autorizado ao uso, sob condições de monitoramento e produção de dados e provas adicionais comprobatórias de eficácia clínica. Este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado

corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há dados disponíveis nos ensaios clínicos referentes a superdosagem.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.0068.1174

Farm. Resp.: Flávia Regina Pegorer CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Novartis Gene Therapies, Carolina do Norte, Estados Unidos da América.

® = Marca registrada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 05/04/2023.



CDS 14.04.23

2023-PSB/GLC-1351-s

VPS10

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/08/2020	2780213202	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	15/01/2020	0151435/20-1	11587 – MEDICAMENTO NOVO – PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA - REGISTRO DE PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA CLASSE II	17/08/2020	- Não Aplicável, de acordo com a RDC 47/08.	VP	2,0X10E13 GV/ML Suspensão Injetável contendo 2 a 9 frascos.
							- NA	VPS1	
11/09/2020	3090716201	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/09/2020	NA	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/09/2020	- Não Aplicável, de acordo com a RDC 47/08.	VP	2,0X10E13 GV/ML Suspensão Injetável contendo 2 a 9 frascos.
							- 5. Advertências e Precauções - 9. Reações Adversas	VPS2	
20/11/2020	4096661205	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/11/2020	NA	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/11/2020	- Não Aplicável, de acordo com a RDC 47/08.	VP	2,0X10E13 GV/ML Suspensão Injetável contendo 2 a 9 frascos.
							- 2. Resultados de Eficácia; - 3. Características Farmacológicas - 9. Reações Adversas.	VPS3	
14/04/2021	1430276214	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de	14/04/2021	NA	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de	14/04/2021	- Não Aplicável, de acordo com a RDC 47/08.	VP	2,0X10E13 GV/ML Suspensão Injetável contendo 2 a 9 frascos.

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> - 2. Resultados de eficácia - 5. Advertências e Precauções; - 8. Posologia e Modo de usar; - 9. Reações Adversas. 	VPS4	
07/07/2021	NA	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação De Alteração De Texto De Bula – Publicação No Bulário RDC 60/12	16/12/2020	4447505/20-7	11598 - PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA - ALTERAÇÃO DE BULA/INSTRUÇÕES DE USO E ROTULAGEM (SEM MODIFICAÇÃO DO PRODUTO)	21/06/2021	<ul style="list-style-type: none"> - Composição - Como este medicamento funciona? - O Que Devo Saber Antes De Usar Este Medicamento? - Quais Os Males Que Este Medicamento Pode Me Causar? 	VP2	2,0X10E13 GV/ML Suspensão Injetável contendo 2 a 9 frascos.
						<ul style="list-style-type: none"> - Resultados De Eficácia - Características Farmacológicas - Advertências e Precauções - Cuidados De Armazenamento Do Medicamento - Posologia E Modo De Usar - Reações Adversas - Superdose 	VPS5		

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/08/2021	3177974217	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação De Alteração De Texto De Bula – Publicação No Bulário RDC 60/12	11/08/2021	3142790217	11599 - Produto de Terapia Avançada - Alteração da razão social da empresa fabricante	11/08/2021	- DIZERES LEGAIS	VP3	2,0X10E13 GV/ML Suspensão Injetável contendo 2 a 9 frascos
							- DIZERES LEGAIS	VPS6	
16/12/2021	7297786217	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação De Alteração De Texto De Bula – Publicação No Bulário RDC 60/12	16/12/2021	7297786217	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação De Alteração De Texto De Bula – Publicação No Bulário RDC 60/12	16/12/2021	- Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP4	2,0X10E13 GV/ML Suspensão Injetável contendo 2 a 9 frascos
							- Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Reações adversas	VPS7	
22/08/2022	4584050228	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação De Alteração De Texto De Bula – Publicação No Bulário RDC 60/12	22/08/2022	4584050228	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação De Alteração De Texto De Bula – Publicação No Bulário RDC 60/12	22/08/2022	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP5	2,0X10E13 GV/ML Suspensão Injetável contendo 2 a 9 frascos
							- Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Advertências e precauções	VPS8	

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							- Posologia e modo de usar - Reações adversas		
31/10/2022	4889158227	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação De Alteração De Texto De Bula – Publicação No Bulário RDC 60/12	23/05/2022	4184398/22-3	11923 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da descrição ou composição do produto terminado - Moderada	03/10/2022	- Apresentações - Como este medicamento funciona? - O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP6	2,0X10E13 GV/ML Suspensão Injetável contendo 2 a 9 frascos
						- Apresentações - Advertências e precauções - Cuidados de armazenamento do medicamento - Posologia e modo de usar	VPS9		
10/03/2023	0249401231	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação De Alteração De Texto De Bula – Publicação No Bulário RDC 60/12	10/03/2023	0249401231	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação De Alteração De Texto De Bula – Publicação No Bulário RDC 60/12	10/03/2023	- NA - NA	VP5 VPS8	2,0X10E13 GV/ML Suspensão Injetável contendo 2 a 9 frascos
05/05/2023	NA	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação De Alteração De Texto	03/10/2022	4770401221	12061 - Produto de Terapia Avançada - Alteração Maior de Qualidade	05/04/2023	- Apresentações - 2. Como este medicamento funciona?	VP7	2,0X10E13 GV/ML Suspensão Injetável contendo 2 a 14 frascos

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		De Bula – Publicação No Bulário RDC 60/12					<ul style="list-style-type: none"> - 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? - 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? - Dizeres legais 		
							<ul style="list-style-type: none"> - Apresentações - 3. Características farmacológicas - 5. Advertências e precauções - 7. Cuidados de armazenamento do medicamento - 8. Posologia e modo de usar - Dizeres legais 	VPS10	