

REF. RF1704490/21

REG. ISP N° B-2945/22

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZOLGENSMA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 2×10^{13}
genomas vectoriales/mL

Marca comercial

ZOLGENSMA[®], solución para perfusión 2×10^{13} genomas vectoriales/1mL

1 Descripción y composición

Forma farmacéutica

Zolgensma es una solución para perfusión, envasada en viales de un solo uso. Cuando se descongela, es una solución límpida o ligeramente opaca, de incolora a blancuzca.

Sustancia activa

Cada mililitro contiene onasemnogén abeparvovec con una concentración nominal de 2×10^{13} genomas vectoriales (gv). Los viales contienen un volumen extraíble mínimo de 5,5 **mL o** 8,3 mL. El número total de viales y la combinación de volúmenes netos en cada envase de producto terminado se adaptan para satisfacer los requisitos de administración de cada paciente en función de su peso.

Excipientes

De acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario.

2 Indicaciones

Zolgensma es una terapia génica a base de un vector vírico adenoasociado (AAV) indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos menores de 2 años aquejados de atrofia muscular espinal (AME) con mutaciones bialélicas en el gen de supervivencia motoneuronal 1 (*SMN1*).

3 Posología y administración

Solamente un profesional sanitario debe perfundir Zolgensma.

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

Después de la perfusión de Zolgensma, se producirá una respuesta inmunitaria a la cápside del vector vírico adenoasociado de serotipo 9 (AAV9), por lo que los pacientes no deben volver a recibir ninguna dosis de Zolgensma.

Zolgensma está destinado para un único tratamiento.

Posología

La dosis recomendada de Zolgensma es de $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOLGENSMA solución para perfusión 2×10^{13}** **genomas vectoriales/mL**

El kit de Zolgensma viene en dos tamaños de viales (5,5 mL o 8,3 mL). Cada vial contiene una concentración nominal de $2,0 \times 10^{13}$ gv/mL. El kit y la dosis adecuados de Zolgensma dependen del peso corporal del paciente (tabla 4-1).

Tabla 3-1 Posología recomendada en función del peso corporal del paciente

Intervalo de peso del paciente (kg)	Dosis (gv)	Volumen total de dosis ^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	$1,54 \times 10^{15}$	77,0
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	$1,76 \times 10^{15}$	88,0
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	$1,98 \times 10^{15}$	99,0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOLGENSMA solución para perfusión 2×10^{13}** **genomas vectoriales/mL**

Intervalo de peso del paciente (kg)	Dosis (gv)	Volumen total de dosis ^a (mL)
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	$2,20 \times 10^{15}$	110,0
20,1-20,5	$2,26 \times 10^{15}$	112,8
20,6-21,0	$2,31 \times 10^{15}$	115,5

^aNOTA: El volumen de dosis se calcula con el límite superior del intervalo de peso de los pacientes pediátricos menores de 2 años de entre 2,6 y 21,0 kg.

Debido al mayor riesgo de presentar una respuesta inmunitaria sistémica grave, la administración de Zolgensma se debe posponer en pacientes con infecciones simultáneas, hasta que la infección se haya resuelto o esté controlada. En el momento de administrar Zolgensma, no debe haber signos ni síntomas clínicos evidentes de infección (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones)

Análisis y controles de laboratorio para evaluar la seguridad

Antes de la **perfusión** de Zolgensma deben realizarse los siguientes análisis de laboratorio iniciales (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones):

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

Después de la **perfusión** de Zolgensma, deben realizarse los siguientes análisis de laboratorio de forma periódica (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones):

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

Tratamiento con corticoesteroides sistémicos antes y después de la **perfusión** de Zolgensma

Algunos pacientes presentaron aumentos transitorios de las transaminasas hepáticas tras el tratamiento con Zolgensma (véase el apartado 7, Reacciones adversas). Para controlar un posible aumento de las transaminasas hepáticas, todos los pacientes deben recibir corticoesteroides sistémicos por vía oral antes y después de la administración de Zolgensma (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOLGENSMA solución para perfusión 2 × 10¹³****genomas vectoriales/mL**

Tratamiento con corticoesteroides sistémicos antes de la **perfusión** de Zolgensma

Antes del inicio del tratamiento con corticoesteroides sistémicos y antes de la administración de onasemnogén abeparvovec, se deberá controlar al paciente para detectar síntomas de enfermedad infecciosa activa de cualquier naturaleza.

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

Tratamiento continuado con corticoesteroides sistémicos tras la **perfusión** de Zolgensma

- Se debe administrar una dosis diaria de 1 mg/kg/d de prednisolona (o una dosis equivalente si se emplea otro corticoesteroide) durante 30 días después de la **perfusión** de Zolgensma **(incluido el día de la administración de Zolgensma)**.
- Al final de los 30 días de tratamiento corticoesteroideo sistémico, debe controlarse el estado del hígado mediante una evaluación clínica y el análisis de las cifras de ALT, AST y bilirrubina total.
- En pacientes con resultados irrelevantes (exploración clínica normal, concentraciones de bilirrubina total, y ALT y AST inferiores a 2 veces el LSN): No se debe suspender de forma abrupta la administración de corticoesteroides sistémicos, sino reducirla gradualmente. La dosis de corticoesteroides se reducirá gradualmente a lo largo de los siguientes 28 días (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).
- Si las anomalías de la función hepática persisten, se debe continuar el tratamiento con corticoesteroides sistémicos (dosis equivalente a 1 mg/kg/d de prednisolona por vía oral) hasta que los valores de AST y ALT estén por debajo de dos veces el límite superior de la normalidad y todas las demás evaluaciones regresen a los valores normales; después, debe reducirse gradualmente la dosis de corticoesteroides durante los siguientes 28 días o más si es necesario. No se debe suspender de forma abrupta la administración de corticoesteroides sistémicos, sino reducirla gradualmente (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).
- Debe controlarse la función hepática durante al menos 3 meses tras la **perfusión** de Zolgensma (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).
- Considere la posibilidad de consultar a un gastroenterólogo pediátrico o un hepatólogo pediátrico si los pacientes no responden adecuadamente al equivalente de 1 mg/kg/d de prednisolona oral. Si el tratamiento con corticoesteroides orales no se tolera o no es efectivo, se podría considerar la administración intravenosa de corticoesteroides, si está indicado desde el punto de vista clínico (véase al apartado 6 Advertencias y precauciones).

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOLGENSMA solución para perfusión 2×10^{13}** **genomas vectoriales/mL**

Cuando sea factible, debe ajustarse el calendario de vacunación del paciente para permitir la administración concomitante del corticoesteroide antes y después de la **perfusión** de Zolgensma (véanse los apartados 6 Advertencias y precauciones y 8 Interacciones).

Poblaciones especiales**Disfunción renal**

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zolgensma en los pacientes con disfunción renal. **No se debe considerar un ajuste de la dosis.**

Disfunción hepática

Se debe analizar con cuidado si conviene administrar Zolgensma en pacientes con disfunción hepática **No se debe considerar un ajuste de la dosis** (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Pacientes pediátricos

Se debe analizar con cuidado si conviene administrar Zolgensma en recién nacidos prematuros (es decir, antes de que cumplan la edad gestacional a término). No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zolgensma en estos pacientes. **Se debe considerar cuidadosamente la administración de onasemnogén abeparvovec porque el tratamiento concomitante con corticosteroides puede afectar de manera adversa el desarrollo neurológico.**

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

Modo de administración

Zolgensma debe administrarse solamente mediante **perfusión** intravenosa única.

Preparación de Zolgensma

- Zolgensma debe prepararse de manera aséptica.
- Descongele Zolgensma:
 - Kit de ~~X 9~~ viales: en el refrigerador (2-8 °C) durante alrededor de 12 horas, o a temperatura ambiente (20-25 °C) durante aproximadamente 4 horas.
 - Kit de ~~X 44~~ viales: en el refrigerador (2-8 °C) durante alrededor de 16 horas, o a temperatura ambiente (20-25 °C) durante aproximadamente 6 horas.
 - No use Zolgensma a menos que esté descongelado.
 - Si se descongela en el refrigerador, retire el medicamento del refrigerador el día de la administración.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOLGENSMA solución para perfusión 2 × 10¹³****genomas vectoriales/mL**

- Cuando se descongela, Zolgensma es un líquido límpido o ligeramente opaco, de incoloro a blanquizco y sin partículas. Antes de la **perfusión**, inspeccione visualmente los viales para cerciorarse de que no haya partículas sólidas ni un cambio de coloración. No use los viales si observa partículas o un cambio de color.
- NO AGITE EL MEDICAMENTO.
- Inmediatamente antes de la administración, extraiga el volumen de dosis correspondiente de todos los viales con la jeringa, quite el aire de la jeringa, tápela y llévela al lugar donde se aplicará la **perfusión** al paciente.
- Una vez extraída la dosis con la jeringa, debe usarse en un plazo de 8 horas. Deseche la jeringa con el medicamento si no se **perfunde** dentro del plazo de 8 horas.
- NO VUELVA A CONGELARLO.

Instrucciones para la **perfusión** intravenosa

- Coloque un catéter primario en una vena periférica (extremidad superior o inferior).
- Se recomienda insertar un catéter de respaldo.
- Programe la bomba de la jeringa para el cebado con solución salina, o cebe la tubuladura manualmente con solución salina.
- Administre Zolgensma en **perfusión** lenta de 60 minutos. No lo administre en inyección intravenosa rápida o en embolada.
- Una vez finalizada la **perfusión**, enjuague la vía con solución salina.
- Selle los viales usados de Zolgensma en una bolsa para residuos con riesgo biológico y deséchela en un recipiente para este tipo de residuos.

4 Contraindicaciones**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.****5** Advertencias y precauciones

AME avanzada

Puesto que la AME daña de manera progresiva e irreversible las motoneuronas, el beneficio de Zolgensma en pacientes sintomáticos depende del grado de carga de morbilidad en el momento del tratamiento: cuanto antes se instaure el tratamiento mayor será el posible beneficio.

La pérdida progresiva de motoneuronas es irreversible. El médico responsable debe tener en cuenta que este beneficio es considerablemente menor en los pacientes con debilidad muscular profunda e insuficiencia respiratoria, los que precisan respiración asistida permanente y los que no pueden tragar.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOLGENSMA solución para perfusión 2×10^{13}** **genomas vectoriales/mL**

No se ha establecido la relación beneficio-riesgo de Zolgensma en los pacientes con AME avanzada que siguen con vida gracias a la respiración asistida permanente y que no tienen capacidad de medro.

Hepatotoxicidad

- La administración del vector AAV puede aumentar las cifras de transaminasas, lo cual puede ser grave.
- Se han observado casos de lesión hepática grave aguda e insuficiencia hepática aguda.
- Los pacientes con disfunción hepática preexistente o infección vírica hepática aguda pueden correr mayor riesgo de presentar lesión hepática grave aguda o insuficiencia hepática aguda.
- En los ensayos clínicos con Zolgensma no se han estudiado pacientes con concentraciones de ALT, AST o bilirrubina total (salvo casos de ictericia neonatal) $>2 \times$ LSN.
- Antes de la **perfusión**, se debe evaluar la función hepática de todos los pacientes mediante una exploración clínica y análisis de laboratorio (p. ej., AST, ALT y bilirrubina total).
- A fin de atenuar el posible aumento de las transaminasas, se debe administrar un corticoesteroide sistémico a todos los pacientes antes y después de la **perfusión** de Zolgensma (véase el apartado 4 Posología y administración).
- Debe controlarse la función hepática durante al menos 3 meses tras la **perfusión** (véase el apartado 4 Posología y administración).
- En pacientes con disfunción hepática preexistente deben sopesarse cuidadosamente los riesgos y beneficios de la **perfusión** de Zolgensma frente a los riesgos de no tratar al paciente.

Con el uso de Zolgensma se han notificado casos de respuesta inmunitaria sistémica, incluida hepatotoxicidad inmunitaria, que normalmente se manifiesta con concentraciones elevadas de ALT o AST y a veces con lesión hepática grave aguda o insuficiencia hepática aguda. La hepatotoxicidad inmunitaria puede exigir el ajuste del régimen de tratamiento con corticoesteroides, bien prolongando su duración, aumentando la dosis o prolongando la disminución gradual de los corticoesteroides (véase el apartado 4 Posología y administración y el apartado 7 Reacciones adversas).

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOLGENSMA solución para perfusión 2×10^{13}** **genomas vectoriales/mL**

Respuesta inmunitaria sistémica

Una infección simultánea (por ejemplo, respiratoria) podría aumentar el riesgo de una respuesta inmunitaria sistémica grave. Se recomienda una mayor vigilancia en el diagnóstico y el tratamiento activo de la infección. La administración de Zolgensma debe posponerse en pacientes con infecciones simultáneas hasta que la infección se haya resuelto o esté controlada (véase el apartado 4 Posología y administración.). Se recomienda la profilaxis estacional frente al virus respiratorio sincicial, que debe estar actualizada.

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

Inmunogenia

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

Trombocitopenia

En los ensayos clínicos con Zolgensma, se observaron reducciones transitorias de las cifras de plaquetas, algunas de los cuales cumplieron los criterios de trombocitopenia (véase el apartado 7 Reacciones adversas). En la mayoría de los casos, se observó una cifra más baja de plaquetas en la primera semana posterior a la **perfusión** de Zolgensma.

Se debe determinar la cifra de plaquetas antes de la **perfusión** de Zolgensma y, posteriormente, deben vigilarse estos valores de forma periódica, semanalmente durante el primer mes y cada dos semanas durante el segundo y tercer mes hasta que la cifra de plaquetas regrese a los valores iniciales.

Microangiopatía trombótica

Se ha notificado microangiopatía trombótica (MAT) con el uso de Zolgensma después de la comercialización (véase el apartado 7 Reacciones adversas). La MAT **es un síndrome agudo y potencialmente mortal**, se caracteriza por la presencia de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y lesión renal aguda. Se han descrito casos al cabo de aproximadamente una semana después de la **perfusión** de Zolgensma. En algunos casos se identificó que la activación simultánea del sistema inmunitario (p. ej., infecciones, vacunaciones) es un factor que contribuye a la manifestación de este trastorno.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOLGENSMA solución para perfusión 2×10^{13}** **genomas vectoriales/mL**

La trombocitopenia es una característica fundamental de la MAT, por lo que es necesario controlar la cifra de plaquetas (véase el subapartado Trombocitopenia), así como los signos y síntomas de MAT, tales como hipertensión arterial, aumento de la equimosis, convulsiones o disminución de la diuresis. En caso de que estos signos y síntomas se manifiesten en presencia de trombocitopenia, debe realizarse una evaluación diagnóstica adicional de la anemia hemolítica y la disfunción renal. Si aparecen signos, síntomas o signos analíticos compatibles con la MAT, se debe consultar inmediatamente a un hematólogo o nefrólogo pediátrico para tratar la MAT según esté clínicamente indicado.

Cifras elevadas de troponina I

Se observaron aumentos en las cifras de troponina I cardíaca tras la **perfusión** de Zolgensma (véase el apartado 7 Reacciones adversas). Las cifras elevadas de troponina I en algunos pacientes pueden ser indicativas de una posible lesión del tejido miocárdico. No se han observado hallazgos cardíacos clínicos preocupantes tras la administración de Zolgensma. En estudios en animales se presentó toxicidad cardíaca (véase el apartado 13 Datos de toxicidad preclínica). Se deben determinar las cifras de troponina I antes de la **perfusión** de Zolgensma y vigilarse tras la **perfusión** de Zolgensma durante al menos 3 meses o más, a criterio del profesional sanitario. Es necesario considerar la posibilidad de consultar a un cardiólogo según sea necesario.

Administración de corticoesteroides sistémicos y vacunas elaboradas con microbios vivos

No deben administrarse vacunas elaboradas con microbios vivos a los pacientes que reciben dosis altas de corticoesteroides (es decir, ≥ 2 semanas de administración diaria de 20 mg o 2 mg/kg de peso corporal de prednisona o equivalente) antes y después de la **perfusión** de Zolgensma (véase el apartado 8 Interacciones).

6 Reacciones adversas**Resumen del perfil toxicológico**

Se evaluó la seguridad de Zolgensma en 99 pacientes que recibieron Zolgensma en la dosis recomendada ($1,1 \times 10^{14}$ gv/kg) de cinco estudios clínicos sin enmascaramiento (CL-101, CL-303, CL-302, CL-304, CL-306). En el momento de la administración, la edad de los pacientes era de entre 0,3 y 7,9 meses (intervalo de pesos: de 3,0 a 8,4 kg).

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

Resumen tabulado de las reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos

En la tabla 7-1 se presentan las reacciones adversas identificadas con el uso de Zolgensma en todos los pacientes tratados por **perfusión** intravenosa en la dosis recomendada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOLGENSMA solución para perfusión 2 × 10¹³****genomas vectoriales/mL**

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

Tabla 6-1 Reacciones adversas tras el tratamiento intravenoso con Zolgensma

Reacción adversa	Tasa, % (N = 99)	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Trombocitopenia	4,0	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Vómitos	8,1	Frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Hipertransaminasemia	8,1	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Pirexia (fiebre)	5,1	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Transaminasas elevadas	11,1	Muy frecuente
Aspartato-transaminasa elevada	10,1	Muy frecuente
Alanina-transaminasa elevada	7,1	Frecuente
Enzima hepática elevada	4,0	Frecuente
Troponina elevada	3,0	Frecuente
Troponina T aumentada	2,0	Frecuente
Prueba de función hepática elevada	2,0	Frecuente
Recuento de plaquetas disminuido	2,0	Frecuente

Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la comercialización de Zolgensma, se han notificado las siguientes reacciones adversas a través de notificaciones espontáneas y casos publicados. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia que, por ello, se considera desconocida. Las reacciones adversas se detallan conforme a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOLGENSMA solución para perfusión 2×10^{13}** **genomas vectoriales/mL**

Tabla 6-2 Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

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

Descripción de reacciones adversas de interés

Trastornos hepato biliares

Algunos pacientes han presentado elevaciones de AST y ALT $>20 \times$ LSN sintomáticas (p. ej., vómitos, ictericia) que se resolvieron con el uso de prednisona; en ocasiones fue necesario prolongar la duración del tratamiento o aumentar la dosis (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Fuera de los ensayos clínicos, incluido el período desde la comercialización, se han notificado casos de niños que desarrollan signos y síntomas de insuficiencia hepática aguda (p. ej., ictericia, coagulopatía, encefalopatía) en los dos meses posteriores al tratamiento con Zolgensma, a pesar de recibir tratamiento profiláctico con corticoesteroides antes y después de la **perfusión**. De acuerdo con los informes presentados, tras el diagnóstico se administró tratamiento inmunomodulador con corticoesteroides. Los niños se recuperaron.

Trombocitopenia transitoria

Se observaron reducciones transitorias con respecto al valor inicial en la cifra media de plaquetas en varios momentos posteriores a la administración, que, normalmente, se resolvieron en el plazo de dos semanas. Las disminuciones en la cifra de plaquetas fueron más notorias durante la primera semana de tratamiento. Ningún paciente presentó síntomas clínicos asociados a la reducción de la cifra de plaquetas (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Aumento de las cifras de troponina I

Tras la **perfusión** de Zolgensma se observaron aumentos en las cifras de troponina I cardíaca de hasta $0,2 \mu\text{g/l}$. Se desconoce la importancia clínica de estas observaciones (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOLGENSMA solución para perfusión 2×10^{13}** **genomas vectoriales/mL**

Inmunogenia

La detección de la formación de anticuerpos depende, en gran medida, de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluso anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por distintos factores, como la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, el momento de obtención de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. En los estudios clínicos se determinaron los títulos de anticuerpos anti-AAV9 antes y después de la terapia génica (véanse los apartados 6 Advertencias y precauciones y 12 Estudios clínicos).

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

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

7 Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones. No se prevé ninguna interacción con medicamentos antivíricos.

No deben administrarse vacunas elaboradas con microbios vivos, como la triple vírica y la vacuna contra la varicela, en pacientes que reciben una dosis inmunosupresora de corticoesteroides (es decir, ≥ 2 semanas de administración diaria de 20 mg o 2 mg/kg de peso corporal de prednisona o equivalente), ya que las dosis elevadas de corticoesteroides pueden reducir la respuesta inmunitaria a estas vacunas. Cuando sea factible, debe ajustarse el calendario de vacunación del paciente para permitir la administración concomitante de corticoesteroides antes y después de la **perfusión** de Zolgensma (véase el apartado 4 Posología y administración). No se excluye la profilaxis estacional frente al virus respiratorio sincicial.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOLGENSMA solución para perfusión 2×10^{13}** **genomas vectoriales/mL**

8 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

No se dispone de datos sobre el uso de Zolgensma en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios con Zolgensma sobre toxicidad para la función reproductora y el desarrollo en animales.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No se cuenta con información sobre la presencia de Zolgensma en la leche materna, los efectos en los lactantes alimentados con leche materna ni los efectos en la galactogénesis.

9 Sobredosis

No se dispone de datos de estudios clínicos respecto de la sobredosis de Zolgensma. La dosis del medicamento depende específicamente del peso de cada paciente y se administra solo una vez (véase el apartado 4 Posología y administración), por lo que se considera poco probable que se produzca sobredosis. Se recomienda el ajuste de la dosis de prednisolona, la atenta observación clínica y el control de los parámetros de laboratorio (que incluye bioquímica clínica y hematología) de la respuesta inmunitaria sistémica (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

10 Farmacología clínica

Grupo farmacoterapéutico, ATC

Otros fármacos para trastornos del sistema musculoesquelético, código ATC: M09AX09.

Modo de acción

El onasemnogén abeparvovec es una terapia génica diseñada para introducir una copia funcional del *SMN1* en las células transducidas para abordar la causa fundamental monogénica de la AME. Al proveer una fuente alternativa de expresión de la proteína SMN en las motoneuronas, se espera que fomente la supervivencia y la actividad de las motoneuronas transducidas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOLGENSMA solución para perfusión 2×10^{13}** **genomas vectoriales/mL**

El onasemnogén abeparvovec es un vector vírico adenoasociado recombinante sin capacidad de replicación, que utiliza la cápside del AAV9 para liberar un transgén *SMN* humano estable y totalmente funcional. La capacidad de la cápside del AAV9 para atravesar la barrera hematoencefálica y transducir motoneuronas ha quedado demostrada. El gen *SMN1* presente en el onasemnogén abeparvovec está diseñado para residir como ADN episomal en el núcleo de las células transducidas y se espera que se exprese de manera estable durante un tiempo prolongado en las células posmitóticas. No se conocen enfermedades causadas por el virus AAV9 en los seres humanos. El transgén se introduce en las células efectoras en forma de molécula bicatenaria autocomplementaria. La expresión del transgén se activa mediante un promotor constitutivo (híbrido formado por el potenciador del citomegalovirus y el promotor del gen de la actina β del pollo), que permite una expresión continua y constante de la proteína SMN. El modo de acción está respaldado por estudios preclínicos y por los datos de biodistribución en seres humanos.

Farmacodinámica

No hay datos farmacodinámicos de importancia clínica sobre onasemnogén abeparvovec.

Farmacocinética

Se llevaron a cabo estudios sobre la secreción del vector de onasemnogén abeparvovec, que evalúan la cantidad de vector que se elimina del organismo a través de la saliva, la orina y las heces.

Onasemnogén abeparvovec era detectable en las muestras de secreción recogidas después de la **perfusión**. La depuración de onasemnogén abeparvovec tiene lugar, principalmente, a través de las heces, y la mayor parte de la sustancia se depura en un plazo de 30 días después de haber administrado la dosis.

La biodistribución se evaluó en dos pacientes que fallecieron a los 5,7 meses y 1,7 meses, respectivamente, después de la **perfusión** de onasemnogén abeparvovec en la dosis de $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg. En ambos casos, las cifras máximas de ADN vectorial se observaron en el hígado. También se detectó ADN vectorial en el bazo, el corazón, el páncreas, los ganglios linfáticos inguinales, la musculatura esquelética, los nervios periféricos, los riñones, los pulmones, los intestinos, las gónadas, la médula espinal, el encéfalo y el timo. La inmunotinción de la proteína SMN evidenció su expresión generalizada en las motoneuronas medulares, las neuronas y neuroglíocitos encefálicos, y en el corazón, el hígado, la musculatura esquelética y otros tejidos examinados.

11 Estudios clínicos

La eficacia de Zolgensma en pacientes pediátricos menores de 2 años con AME y mutaciones bialélicas en el gen *SMN1* se evaluó en tres ensayos clínicos sin enmascaramiento y de un solo grupo (ya finalizados) y en otro ensayo clínico sin enmascaramiento y de un solo grupo (en curso).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOLGENSMA solución para perfusión 2×10^{13}** **genomas vectoriales/mL**

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

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

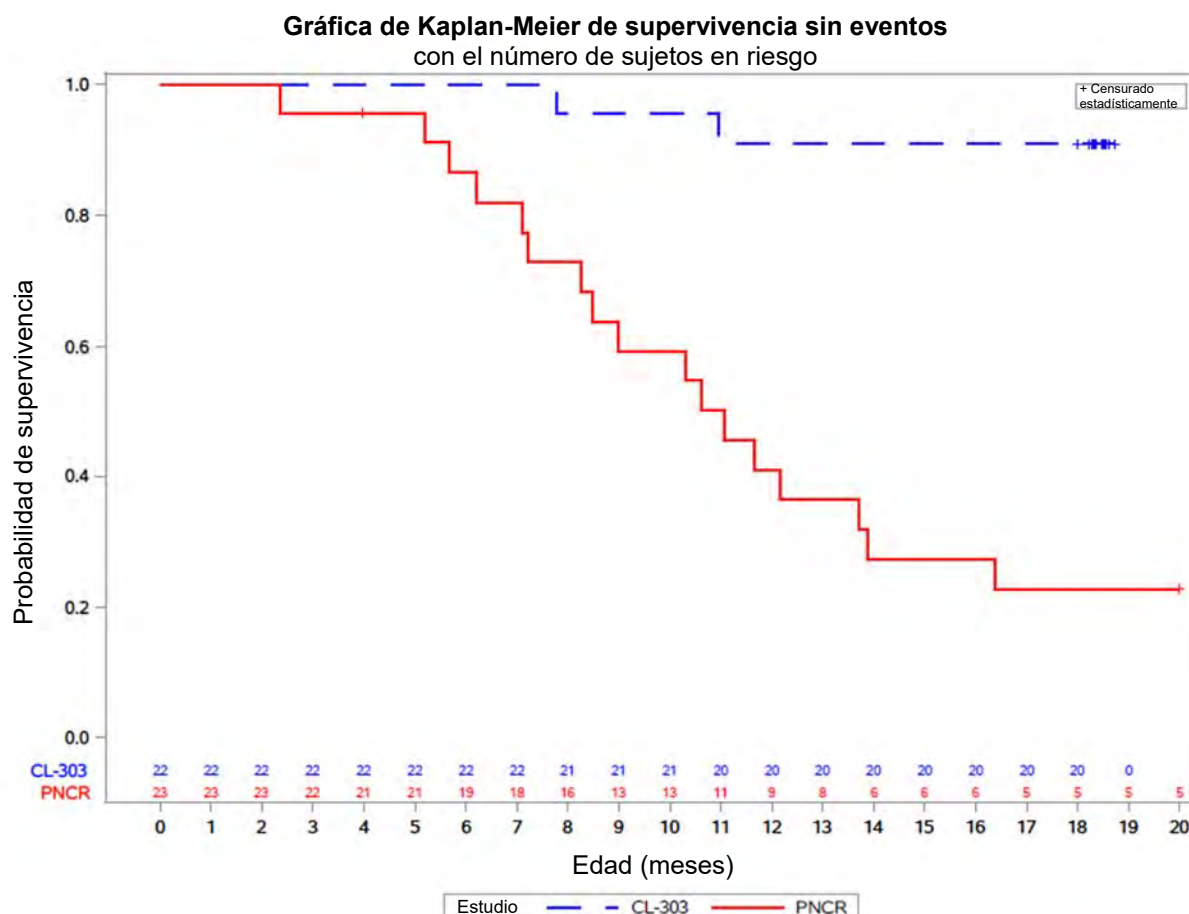
De los 22 pacientes inscritos, 21 sobrevivieron sin respiración asistida permanente (es decir, hubo supervivencia sin eventos) hasta al menos los 10,5 meses de edad, 20 pacientes sobrevivieron hasta al menos los 14 meses de edad (criterio coprincipal de valoración de la eficacia) y 20 sobrevivieron sin eventos hasta los 18 meses de edad. Tres pacientes no completaron el estudio, dos de los cuales presentaron un evento (muerte o respiración asistida permanente), lo que supone un 90,9% (IC del 95%: 79,7%; 100,0%) de supervivencia sin eventos (con vida sin necesidad de respiración asistida permanente) a los 14 meses de edad (figura 12-1)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLGENSMA solución para perfusión 2×10^{13}

genomas vectoriales/mL

Figura 11-1 Tiempo (meses) hasta el fallecimiento o el uso de respiración asistida permanente en el estudio CL-303



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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLGENSMA solución para perfusión 2×10^{13}

genomas vectoriales/mL

Tabla 11-1 Mediana de tiempo hasta el logro de hitos motores confirmados por vídeo en el estudio CL-303

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

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

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

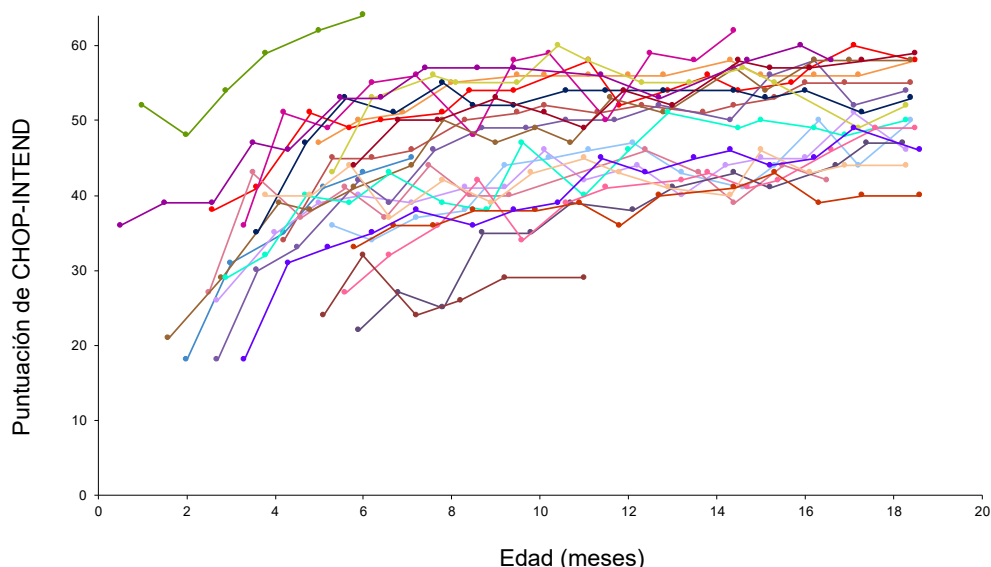
También se observaron mejoras en la función motora, según se determinó mediante la prueba CHOP-INTEND, véase la figura 12-2. Hubo 21 pacientes (95,5%) que lograron una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 pacientes (63,6%) que lograron una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 50 y 9 pacientes (40,9%) que lograron una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 58 . Los pacientes con AME de tipo 1 no tratada casi nunca logran una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 40 .

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLGENSMA solución para perfusión 2×10^{13}

genomas vectoriales/mL

Figura 11-2 Puntuaciones de CHOP-INTEND de la función motora en el estudio CL-303 (N = 22)



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

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

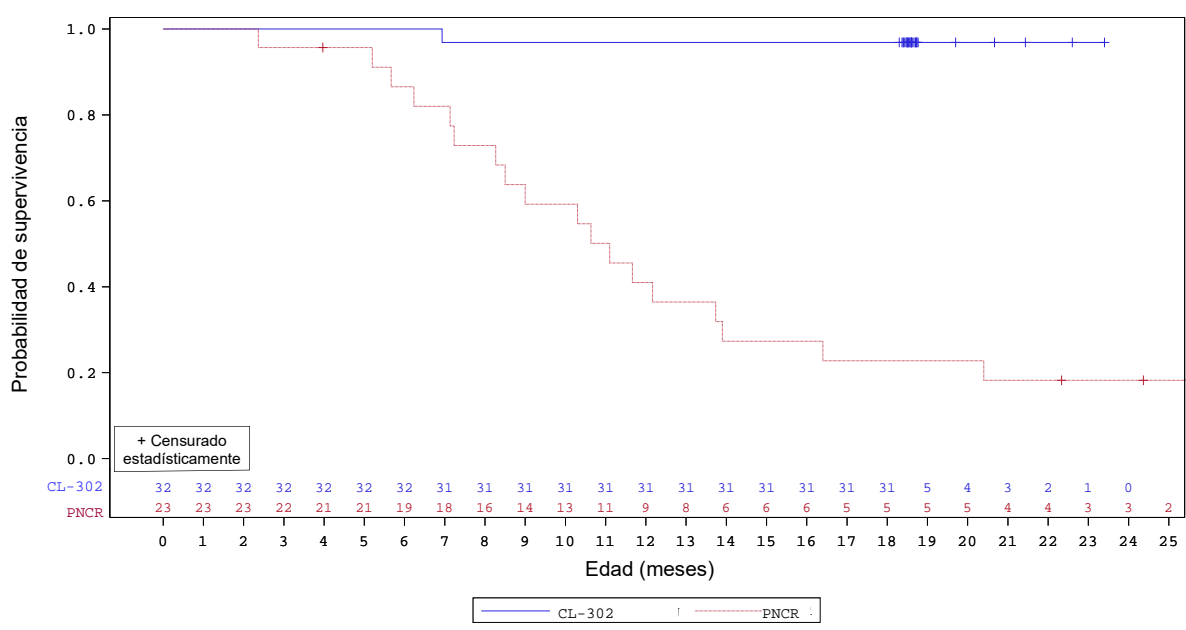
De los 33 pacientes inscritos (población de eficacia [completadores]), uno (3%) recibió la dosis fuera del intervalo etario especificado en el protocolo y, por lo tanto, no se incluyó en la población de análisis por intención de tratar (IDT). De los 32 pacientes de la población IDT, uno (3%) falleció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

De los 32 pacientes de la población IDT, 14 (43,8%) lograron el hito de sedestación sin ayuda durante al menos 10 segundos en cualquier visita, incluida la del mes 18 (criterio de eficacia principal). La mediana de edad cuando se logró este hito por primera vez era de 15,9 meses (intervalo: 7,7 a 18,6 meses). Treinta y un pacientes (96,9%) de la población IDT sobrevivieron sin respiración asistida permanente (es decir, hubo supervivencia sin eventos) hasta ≥ 14 meses de edad (criterio de eficacia secundario, véase la Figura 12-3).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZOLGENSMA solución para perfusión 2 × 10¹³
genomas vectoriales/mL

Figura 11-3 Tiempo (meses) hasta el fallecimiento o el uso de respiración asistida permanente en el estudio CL-302

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



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

En la Tabla 12-2 se resumen los hitos adicionales del desarrollo confirmados por vídeo en los pacientes de la población de eficacia (completadores) del estudio CL-302 en cualquier visita hasta la visita del mes 18 (inclusive).

Tabla 11-2 Mediana de tiempo hasta el logro de hitos motores confirmados por vídeo en el estudio CL-302 (población de eficacia [completadores])

Hito confirmado por vídeo	Número de pacientes que lograron el hito <i>n/N (%)</i>	Mediana de edad al lograr el hito (meses)	Intervalo de confianza del 95%
Control cefálico	23/30* (76,7)	8,0	(5,8; 9,2)
Voltearse de lado	19/33 (57,6)	15,3	(12,5; 17,4)
Sentarse sin ayuda durante al menos 30 segundos	16/33 (48,5)	14,3	(8,3; 18,3)

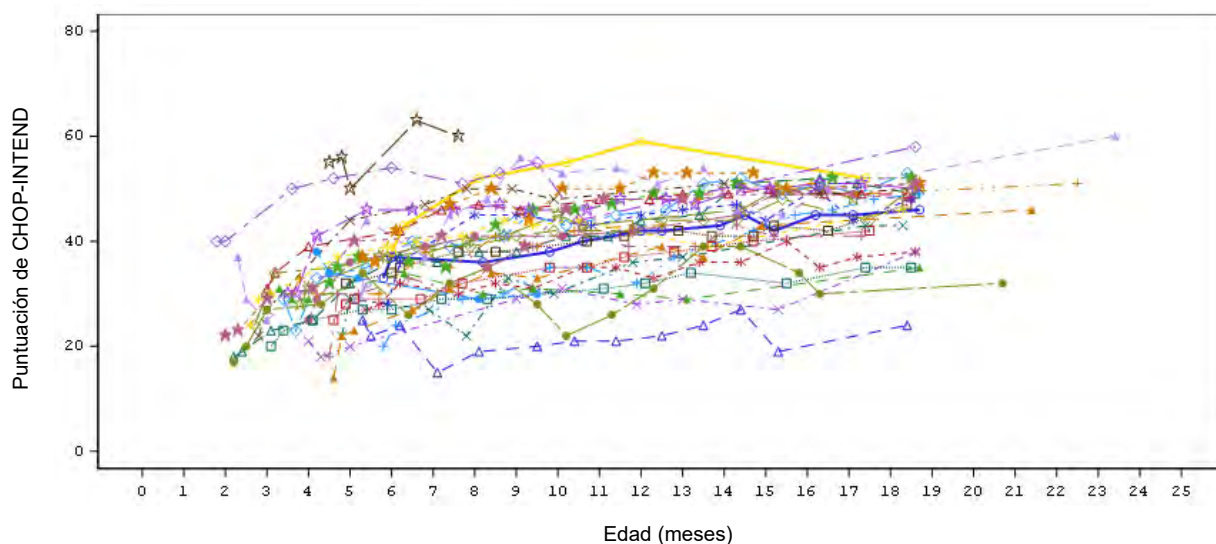
* Tres pacientes presentaron control cefálico en la evaluación clínica al inicio.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOLGENSMA solución para perfusión 2×10^{13}** **genomas vectoriales/mL**

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

De los 33 pacientes inscritos, 24 (72,7%) lograron una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 (42,4%) lograron una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 50 y 3 (9,1%) lograron una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 58 (véase la Figura 12-4). Los pacientes con AME de tipo 1 no tratada casi nunca logran una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 40 .

Figura 11-4 Puntuaciones de la función motora de CHOP-INTEND en el estudio CL-302 (población de eficacia [completadores]; $N = 33$)*



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

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

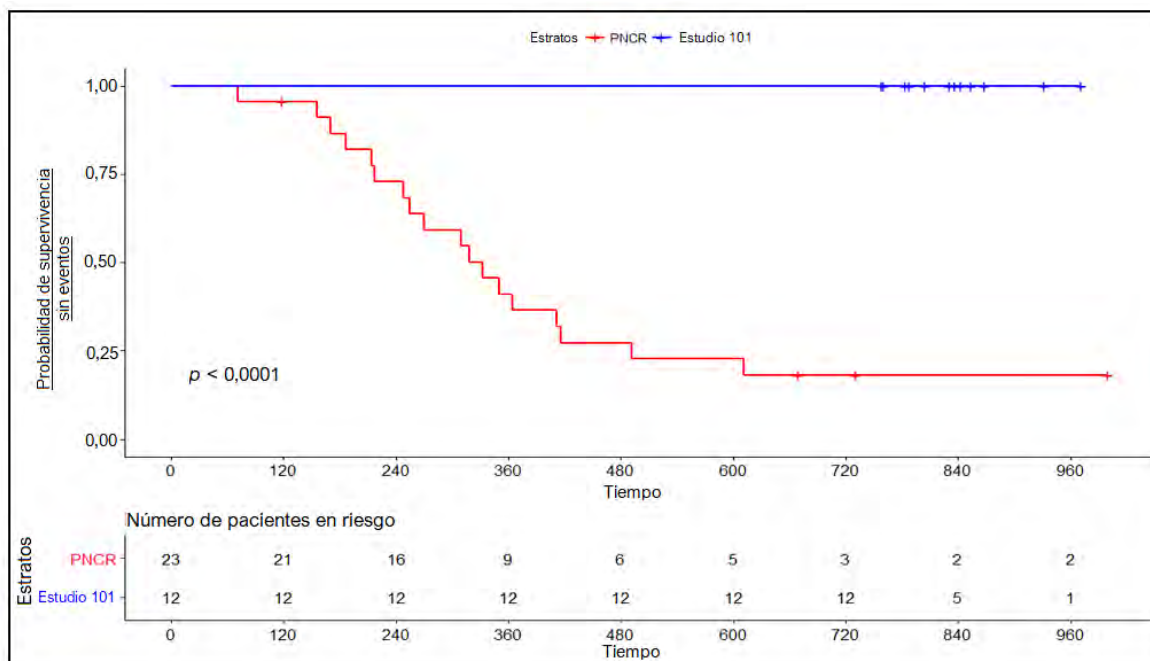
Los resultados observados en el estudio CL-303 están respaldados por el estudio AVXS-101-CL-101 finalizado (ensayo de fase I en pacientes con AME de tipo 1; en adelante estudio CL-101), en el que se administró Zolgensma como **perfusión** intravenosa única a 12 pacientes que pesaban entre 3,6 y 8,4 kg (0,9-7,9 meses de edad). A los 14 meses de edad, ninguno de los pacientes tratados presentaba eventos, es decir que seguían vivos sin necesidad de respiración asistida permanente, en comparación con el 25% en la cohorte de evolución natural de la enfermedad. Al final del estudio (24 meses después de la administración), ninguno de los pacientes tratados presentaba eventos, en comparación con menos del 8% en la cohorte de evolución natural; véase la figura 12-5.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLGENSMA solución para perfusión 2×10^{13}

genomas vectoriales/mL

Figura 11-5 Tiempo (días) hasta el fallecimiento o el uso de respiración asistida permanente en el estudio CL-101



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

A los 24 meses de seguimiento después de la administración de la dosis, 10 de los 12 pacientes podían sentarse sin ayuda durante ≥ 10 segundos, 9 pacientes podían sentarse sin ayuda durante ≥ 30 segundos, y 2 pacientes podían ponerse de pie y andar sin ayuda. Se continuó con el seguimiento de 10 de los 12 pacientes del estudio CL-101 en un estudio a largo plazo (durante un máximo de 5,5 años después de la administración); todos estos pacientes mantuvieron todos los hitos logrados previamente o incluso lograron nuevos hitos, entre los que se incluyen sentarse con ayuda, ponerse de pie con ayuda y andar solos. Seis de los 10 pacientes no recibían tratamiento concomitante con nusinersén durante el estudio a largo plazo. Por tanto, el mantenimiento de la eficacia y la consecución de hitos en los otros cuatro pacientes no se pueden atribuir a Zolgensma en exclusiva. El hito de ponerse de pie con ayuda fue logrado por dos pacientes que no recibían nusinersén.

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOLGENSMA solución para perfusión 2×10^{13}** **genomas vectoriales/mL**

Cohorte 1

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

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

Cohorte 2

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

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

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

12 Datos sobre toxicidad preclínica

Tras la administración intravenosa en ratones recién nacidos, el vector y el transgén se distribuyeron ampliamente, con la máxima expresión observada en general en el corazón y el hígado, y con una expresión considerable en el encéfalo y la médula espinal. Los estudios pivotaes de toxicología en ratones, de 3 meses de duración, señalaron que los principales órganos en los que se observaba toxicidad eran el corazón y el hígado. Las observaciones relacionadas con el onasemnogén abeparvovec en los ventrículos del corazón incluían inflamación, edema y fibrosis relacionados con la dosis. En las aurículas cardíacas se observó inflamación, trombosis, degeneración/necrosis del miocardio y fibroplasia. Las manifestaciones hepáticas comprendían hipertrofia hepatocelular, activación de las células de Kupffer y necrosis hepatocelular difusa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOLGENSMA solución para perfusión 2×10^{13}** **genomas vectoriales/mL**

En la mayoría de los ratones, la mortalidad relacionada con el onasemnogén abeparvovec se asoció a la trombosis auricular, que se observó con la dosis de $2,4 \times 10^{14}$ gv/kg. La mortalidad en los demás ratones era desconocida, aunque se encontró degeneración/regeneración microscópica en los corazones de estos animales.

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

En un estudio de toxicología realizado en primates no humanos, la administración de una dosis única de onasemnogén abeparvovec por vía intratecal, sin tratamiento corticoesteroideo, causó una inflamación entre mínima y marcada de las células mononucleares en los ganglios nerviosos de la raíz posterior, con satelitosis neuronal, necrosis neuronal o pérdida neuronal completa con mineralización escasa. Se desconoce la importancia clínica de estas observaciones.

13 Información farmacéutica**Incompatibilidades**

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

Precauciones especiales de conservación

- Zolgensma se envía y entrega congelado (≤ -60 °C) en viales transparentes.
- Una vez recibido, coloque el kit inmediatamente en el refrigerador a una temperatura de entre 2 y 8 °C.
- Zolgensma es estable durante 14 días desde su recepción cuando se conserva a una temperatura de entre 2 y 8 °C.
- NO VUELVA A CONGELARLO.
- Debe usarse en el plazo de 14 días luego de la recepción.

Una vez que descongele Zolgensma, debe administrarse lo antes posible. Una vez que se extrae el volumen de dosis con la jeringa debe **perfundirse** en un plazo de 8 horas. Deseche la jeringa con el medicamento si no se **perfunde** dentro del plazo de 8 horas.

La información puede diferir en algunos países.

Zolgensma debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Instrucciones de uso y manipulación

Cada vial es únicamente para un solo uso.

El medicamento contiene microorganismos genomodificados. Se deben tomar las debidas precauciones detalladas a continuación para la manipulación, eliminación o exposición accidental de Zolgensma:

- Zolgensma debe manipularse de forma aséptica en condiciones estériles.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOLGENSMA solución para perfusión 2×10^{13}** **genomas vectoriales/mL**

- Debe usarse un equipo de protección personal (como guantes, anteojos de protección, bata de laboratorio y mangas) mientras se manipula o administra Zolgensma. El personal no debe trabajar con Zolgensma si tiene cortes o rasguños en la piel.
- Todos los derrames de Zolgensma deben limpiarse con paños de gasa absorbentes, y la zona donde se derramó el producto debe desinfectarse con solución de lejía y luego usar toallitas empapadas en alcohol. Todos los materiales de limpieza deben colocarse en doble bolsa y desecharse conforme a las pautas institucionales para residuos con riesgo biológico.
- Todos los materiales que puedan haber estado en contacto con Zolgensma (p. ej., vial y todos los materiales usados para la inyección, como paños y agujas estériles) deben desecharse de conformidad con las pautas locales de bioseguridad.

Exposición accidental

Debe evitarse la exposición accidental a Zolgensma.

En caso de exposición accidental de la piel, debe lavarse muy bien la zona afectada con agua y jabón durante al menos 15 minutos. En caso de exposición accidental de los ojos, debe enjuagarse muy bien la zona afectada con agua durante al menos 15 minutos.

Precauciones especiales de eliminación

Todo medicamento o material de desecho no utilizado debe eliminarse de acuerdo con las exigencias locales.

La excreción temporal del vector de Zolgensma se produce, principalmente, a través de los excrementos. Informe a los cuidadores sobre la correcta manipulación de las heces de los pacientes:

- Debe higienizarse bien las manos cuando esté en contacto directo con los desechos corporales del paciente durante un mínimo de un mes tras la **perfusión** de Zolgensma.
- Los pañales desechables deben sellarse en bolsas de residuos desechables y eliminarse con la basura habitual.