

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zolgensma 2×10^{13} genomas vectoriales/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Onasemnogén abeparvovec es un medicamento para terapia génica que expresa la proteína de supervivencia de las motoneuronas (SMN) humana. Es un vector basado en el virus adenoasociado, serotipo 9 (AAV9) recombinante, sin capacidad de replicación, que contiene el ADNc del gen SMN humano bajo el control del híbrido formado por el potenciador de citomegalovirus (CMV)/promotor de β -actina de pollo.

Onasemnogén abeparvovec se produce en células embrionarias de riñón humano mediante tecnología de ADN recombinante.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada ml contiene onasemnogén abeparvovec con una concentración nominal de 2×10^{13} genomas vectoriales (vg). Los viales contendrán un volumen extraíble no inferior a 5,5 ml o bien 8,3 ml. La cantidad total de viales y la combinación de volúmenes de llenado en cada envase terminado estará personalizada para satisfacer los requisitos de administración para los pacientes individuales en función de su peso (ver las secciones 4.2 y 6.5).

Excipiente con efecto conocido

Este medicamento contiene 0,2 mmol de sodio por ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Una solución transparente a ligeramente opaca, de incolora a blanco apagado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zolgensma está indicado para el tratamiento de:

- pacientes con atrofia muscular espinal (AME) en 5q con una mutación bialélica en el gen *SMN1* y un diagnóstico clínico de AME tipo 1, o
- pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen *SMN1* y hasta 3 copias del gen *SMN2*.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y administrado en centros clínicos y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con AME.

Antes de la administración de onasemnogén abeparvovec, se requieren pruebas de laboratorio basales, que incluirán entre otras:

- pruebas de anticuerpos anti AAV9 utilizando un método debidamente validado,
- función hepática: alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina total, albúmina, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina (TPT) e índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés),
- creatinina,
- recuento sanguíneo completo (incluyendo hemoglobina y recuento de plaquetas)
- troponina I.

Se debe considerar la necesidad de una vigilancia estrecha de la función hepática, recuento de plaquetas y troponina I tras la administración, y la necesidad de tratamiento con corticosteroides al establecer el momento del tratamiento con onasemnogén abeparvovec (ver sección 4.4).

Debido al mayor riesgo de respuesta inmunitaria sistémica grave, se recomienda que antes de la perfusión de onasemnogén abeparvovec, los pacientes tengan un estado general de salud estable clínicamente (p. ej. hidratación y nutrición adecuadas, ausencia de infecciones). En caso de infecciones activas agudas o crónicas no controladas, debe posponerse el tratamiento hasta que la infección se haya resuelto y el paciente esté clínicamente estable (ver las subsecciones “*Régimen inmunomodulador*” en 4.2 y *Respuesta inmunitaria sistémica* en 4.4).

Posología

Exclusivamente para perfusión intravenosa en una dosis única.

Los pacientes recibirán una dosis nominal de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg de onasemnogén abeparvovec. El volumen total se determina en función del peso corporal del paciente.

La Tabla 1 presenta la dosis recomendada para pacientes que pesan 2,6 kg a 21,0 kg.

Tabla 1 Dosis recomendada en función del peso corporal del paciente

Rango de peso del paciente (kg)	Dosis (vg)	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
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

^a NOTA: La cantidad de viales por kit y la cantidad necesaria de kits dependen del peso. El volumen de la dosis se calcula utilizando el límite superior del rango de peso del paciente.

Régimen inmunomodulador

Se producirá una respuesta inmunitaria a la cápsida AAV9 tras la administración de onasemnogén abeparvovec (ver sección 4.4). Esto puede provocar elevaciones en las aminotransferasas hepáticas, elevaciones de troponina I, o una disminución de los recuentos de plaquetas (ver las secciones 4.4 y 4.8). Para reducir la respuesta inmunitaria, se recomienda la inmunomodulación con corticosteroides. Siempre que sea posible, se deberá ajustar el calendario de vacunación del paciente para acomodar la administración concomitante de corticosteroides antes y después de la perfusión con onasemnogén abeparvovec (ver sección 4.5).

Antes del inicio del régimen inmunomodulador y antes de la administración de onasemnogén abeparvovec, se deberá controlar al paciente para detectar signos y síntomas de enfermedad infecciosa activa de cualquier naturaleza.

Comenzando 24 horas antes de la perfusión de onasemnogén abeparvovec, se recomienda iniciar un régimen inmunomodulador siguiendo el esquema a continuación (ver Tabla 2). Si en algún momento el paciente no responde adecuadamente a la dosis oral equivalente de 1 mg/kg/día de prednisolona, según la situación del paciente, consulte inmediatamente con un pediatra gastroenterólogo o hepatólogo y valore un ajuste del régimen inmunomodulador recomendado, incluyéndose un aumento de la dosis, una mayor duración del tratamiento o una prolongación del tiempo para reducir gradualmente los corticosteroides (ver sección 4.4). Si el paciente no tolerara el tratamiento corticosteroide oral y estuviera clínicamente indicado, se podría también considerar administrar los corticosteroides por vía intravenosa.

Tabla 2 Régimen inmunomodulador previo y posterior a la perfusión

Previo a la perfusión	24 horas antes de la administración de onasemnogén abeparvovec	Prednisolona por vía oral 1 mg/kg/día (o equivalente si se utiliza otro corticosteroide)
Posterior a la perfusión	30 días (incluido el día de la administración de onasemnogén abeparvovec)	Prednisolona por vía oral 1 mg/kg/día (o equivalente si se utiliza otro corticosteroide)
	Seguido de 28 días: <i>Para los pacientes sin hallazgos destacables (examen clínico y bilirrubina total normales y cuyos valores de ALT y AST están ambos por debajo de 2 × límite superior del rango normal (LSN)) al final del periodo de 30 días:</i> • <i>Para los pacientes con anomalías de la función hepática al final del periodo de 30 días: continuación hasta que los valores de AST y ALT estén por debajo de 2 × LSN y todas las demás evaluaciones (p.ej. bilirrubina total) vuelvan al rango normal, seguido de una disminución gradual a lo largo de 28 días, o más tiempo, si fuera necesario</i>	Los corticosteroides sistémicos deben reducirse gradualmente. Reducción gradual de la prednisolona (o equivalente si se utiliza otro corticosteroide), por ej., 2 semanas con 0,5 mg/kg/día y luego 2 semanas con 0,25 mg/kg/día de prednisolona oral Corticosteroides sistémicos (equivalente a prednisolona oral 1 mg/kg/día) Los corticosteroides sistémicos deben reducirse gradualmente.

La función hepática (ALT, AST, bilirrubina total) debe controlarse a intervalos regulares durante al menos 3 meses después de la perfusión de onasemnogén abeparvovec (semanalmente en el primer mes y durante todo el período de reducción gradual de los corticosteroides, y a continuación cada dos semanas durante otro mes adicional), o bien en otros momentos, de acuerdo con la indicación clínica. Los pacientes con un empeoramiento de los resultados de las pruebas de la función hepática y/o signos o síntomas de enfermedad aguda, deben ser evaluados clínicamente de forma inmediata y monitorizados estrechamente (ver sección 4.4).

Si el médico utiliza otro corticosteroide en lugar de prednisolona, se deben adoptar similares consideraciones y abordaje para disminuir gradualmente la dosis después de 30 días, según corresponda.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de onasemnogén abeparvovec en pacientes con insuficiencia renal., se debe considerar cuidadosamente el tratamiento con onasemnogén abeparvovec. No se debe considerar un ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática

En estudios clínicos con onasemnogén abeparvovec no se han estudiado pacientes con los niveles de ALT, AST, bilirrubina total (a excepción de ictericia neonatal) superiores a 2 veces el límite superior de la normalidad o con serología positiva a hepatitis B o C. Se debe valorar cuidadosamente el tratamiento con onasemnogén abeparvovec en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.4 y 4.8). No se debe considerar un ajuste de la dosis.

Genotipo 0SMN1/1SMN2

No se debe considerar ningún ajuste de la dosis en los pacientes con una mutación bialélica del gen SMN1 y solo una copia de SMN2 (ver sección 5.1).

Anticuerpos anti AAV9

No se debe considerar ningún ajuste de la dosis en los pacientes con títulos de anticuerpos anti AAV9 al inicio por encima de 1:50 (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de onasemnogén abeparvovec en neonatos prematuros antes de que hayan alcanzado la edad gestacional a término. No se dispone de datos. Se debe considerar cuidadosamente la administración de onasemnogén abeparvovec porque el tratamiento concomitante con corticosteroides puede afectar de manera adversa el desarrollo neurológico.

La experiencia es limitada en pacientes de 2 y más años de edad, o peso corporal superior a 13,5 kg. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de onasemnogén abeparvovec en estos pacientes. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 5.1. No se debe considerar un ajuste de la dosis (ver la Tabla 1).

Forma de administración

Vía intravenosa.

Onasemnogén abeparvovec se administra en forma de perfusión intravenosa en dosis única. Se debe administrar con la bomba de jeringa, en forma de una única perfusión intravenosa con una perfusión lenta de aproximadamente 60 minutos. No se debe administrar como inyección intravenosa rápida ni bolo.

Se recomienda la inserción de un catéter secundario (de reserva) para el caso de bloqueo en el catéter primario. Tras la finalización de la perfusión, se debe enjuagar la línea con solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para inyectables.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento

Este medicamento contiene un organismo genéticamente modificado. Los profesionales sanitarios deben por tanto tomar las precauciones necesarias (uso de guantes, gafas de seguridad, bata de laboratorio y mangas) cuando manejen o administren el producto (ver sección 6.6).

Para consultar las instrucciones detalladas sobre la preparación, manipulación, exposición accidental y desecho del medicamento (incluyendo la correcta manipulación de desechos corporales) de onasemnogén abeparvovec, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Inmunidad preexistente contra AAV9

Tras una exposición natural puede tener lugar la formación de anticuerpos anti AAV9. Se han llevado a cabo varios estudios sobre la prevalencia de anticuerpos anti AAV9 en la población general, que muestran tasas bajas de exposición previa al AAV9 en la población pediátrica. Se deben realizar pruebas de detección de anticuerpos anti AAV9 a los pacientes antes de la perfusión con onasemnogén abeparvovec. Se puede repetir la prueba si se informan títulos de anticuerpos anti AAV9 por encima de 1:50. Todavía se desconoce si es posible o en qué condiciones puede administrarse onasemnogén abeparvovec en forma segura y eficaz en presencia de anticuerpos anti AAV9 por encima de 1:50 (ver las secciones 4.2 y 5.1).

AME avanzada

Como la AME provoca un daño progresivo y no reversible a las motoneuronas, el beneficio de onasemnogén abeparvovec en pacientes sintomáticos depende del grado de carga de la enfermedad al momento del tratamiento, donde el tratamiento más temprano da lugar a un beneficio potencial mayor. Si bien los pacientes con AME sintomática avanzada no alcanzarán el mismo desarrollo motor global que sus pares sanos no afectados, pueden beneficiarse clínicamente de la terapia de reemplazo génico, dependiendo del avance de la enfermedad al momento del tratamiento (ver sección 5.1).

El médico tratante debe considerar que el beneficio se reduce gravemente en los pacientes con debilidad muscular profunda e insuficiencia respiratoria, los pacientes con ventilación permanente y los pacientes que no pueden tragar.

No se ha establecido el perfil beneficio/riesgo del onasemnogén abeparvovec en pacientes con AME avanzada que son mantenidos con vida mediante ventilación asistida permanente y sin posibilidad de desarrollo.

Inmunogenicidad

Tras la perfusión de onasemnogén abeparvovec se producirá una respuesta inmunitaria a la cápside del AAV9, lo que incluye la formación de anticuerpos contra la cápside del AAV9 y una respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T, a pesar del régimen inmunomodulador recomendado en la sección 4.2 (ver también, a continuación, la subsección “*Respuesta inmunitaria sistémica*”).

Hepatotoxicidad

La hepatotoxicidad inmunomediada generalmente se manifiesta con niveles elevados de ALT y/o AST. Se han notificado casos de daño hepático grave y fallo hepático agudo, incluyendo casos mortales con el uso de onasemnogén abeparvovec, normalmente dentro de los 2 meses a partir de la administración, a pesar de recibir corticosteroides antes y después de la perfusión. La hepatotoxicidad inmunomediada puede requerir un ajuste en el régimen inmunomodulador, que podría traducirse en una mayor duración del tratamiento con corticosteroides, un aumento de la dosis o una prolongación en el tiempo para la reducción gradual de los mismos.

- Los riesgos y beneficios del tratamiento con onasemnogén abeparvovec se deben considerar detenidamente en pacientes con insuficiencia hepática preexistente.
- Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente o infección viral hepática aguda podrían tener un mayor riesgo de daño hepático grave agudo (ver sección 4.2).
- La administración de un vector AAV provoca de forma frecuente elevaciones de las aminotransferasas.
- Se ha producido daño hepático grave y fallo hepático agudo con onasemnogén abeparvovec. Se han notificado casos de fallo hepático grave con resultado mortal (ver sección 4.8).
- Antes de la perfusión, deberá evaluarse la función hepática de todos los pacientes mediante examen clínico y pruebas de laboratorio (ver sección 4.2).
- A fin de mitigar las posibles elevaciones de aminotransferasas, se debe administrar un corticosteroide sistémico a todos los pacientes antes y después de la perfusión de onasemnogén abeparvovec (ver sección 4.2).
- Se deberá controlar la función hepática a intervalos regulares durante como mínimo 3 meses después de la perfusión, y en otros momentos, si estuviera clínicamente indicado (ver sección 4.2).
- Los pacientes con empeoramiento de los resultados de las pruebas de la función hepática y/o signos o síntomas de enfermedad aguda, deben ser evaluados clínicamente de forma inmediata y monitorizados estrechamente.
- Si se sospecha daño hepático, consulte inmediatamente con un pediatra gastroenterólogo o hepatólogo, recomendándose un ajuste del régimen inmunomodulador y la realización de pruebas adicionales (p.ej. determinación de albúmina, tiempo de protrombina e INR).

Se deben evaluar semanalmente los valores de AST/ALT/bilirrubina total durante el primer mes a partir de la perfusión de onasemnogén abeparvovec y durante el periodo de la reducción de los corticosteroides. No se debe considerar reducir la dosis de prednisolona hasta que los niveles de AST/ALT sean inferiores a 2 veces el LSN y otros valores (p.ej. bilirrubina total) vuelvan a niveles normales (ver sección 4.2). Si el paciente está clínicamente estable, sin hallazgos relevantes al final del periodo de reducción gradual de corticosteroides, se debe seguir haciendo un seguimiento de la función hepática cada dos semanas durante otro mes.

Trombocitopenia

Se han observado reducciones transitorias en el recuento plaquetario, algunas de las cuales satisfacían los criterios para trombocitopenia, en los estudios clínicos con onasemnogén abeparvovec. En la mayoría de los casos, el recuento de plaquetas más bajo se produjo en la primera semana después de la perfusión de onasemnogén abeparvovec.

Se han notificado casos poscomercialización de recuentos plaquetarios $< 25 \times 10^9/l$ en las siguientes dos semanas a la administración.

Se deben obtener recuentos de plaquetas antes de la perfusión con onasemnogén abeparvovec y se deben monitorizar estrechamente en las dos primeras semanas después de la perfusión, y posteriormente a intervalos regulares, al menos semanalmente el primer mes y cada dos semanas, el segundo y el tercer mes, hasta que los recuentos de plaquetas vuelvan a los valores basales.

Microangiopatía trombótica

Tras la comercialización, se ha notificado la aparición de casos de microangiopatía trombótica (MAT) con onasemnogén abeparvovec (ver sección 4.8). Los casos generalmente ocurrieron dos semanas tras la perfusión de onasemnogén abeparvovec. MAT es un síndrome agudo y potencialmente mortal, caracterizado por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática. Se han notificado casos mortales. También se ha observado daño renal agudo. En algunos casos, se ha notificado la existencia de una activación concomitante del sistema inmunitario (por ejemplo, infecciones, vacunaciones) (ver las secciones 4.2 y 4.5 para más información sobre la administración de vacunas).

La trombocitopenia es una característica clave de la MAT, por lo que se deben controlar muy estrechamente los recuentos de plaquetas en las dos primeras semanas después de la perfusión y posteriormente, de manera regular (ver la subsección "Trombocitopenia"). En caso de trombocitopenia, se debe realizar en seguida una evaluación adicional que incluya pruebas de diagnóstico de anemia hemolítica y afectación renal. Si los pacientes muestran signos clínicos, síntomas o hallazgos de laboratorio compatibles con MAT, se debe consultar inmediatamente a un especialista, para manejar la MAT según se indique clínicamente. Se debe informar a los cuidadores sobre los signos y síntomas de MAT y se les debe recomendar que soliciten atención médica urgente si se presentaran tales síntomas.

Troponina I elevada

Se han observado aumentos en los niveles de troponina I cardíaca tras la perfusión con onasemnogén abeparvovec (ver sección 4.8). Los niveles elevados de troponina I observados en algunos pacientes pueden indicar una posible lesión del tejido miocárdico. En función de estos hallazgos y la toxicidad cardíaca observada en ratones, se deben obtener los niveles de troponina I antes de la perfusión con onasemnogén abeparvovec, y se los controlará como mínimo durante los 3 meses posteriores a la perfusión de onasemnogén abeparvovec, o hasta que los niveles hayan vuelto al rango normal de referencia para pacientes con AME. Se debe considerar la consulta con un especialista en cardiología según sea necesario.

Respuesta inmunitaria sistémica

Debido al mayor riesgo de respuesta inmunitaria sistémica grave, se recomienda que antes de la perfusión de onasemnogén abeparvovec, los pacientes presenten un estado general de salud estable clínicamente (p. ej. hidratación y nutrición adecuadas, ausencia de infecciones). No debe iniciarse el tratamiento en forma concurrente con infecciones activas, ya fueren agudas (como infecciones respiratorias agudas o hepatitis aguda) o crónicas no controladas (como hepatitis B activa crónica), hasta que la infección haya sido resuelta y el paciente se encuentre estable clínicamente (ver las secciones 4.2 y 4.4).

El régimen inmunomodulador (ver sección 4.2) también podría impactar la respuesta inmunitaria a las infecciones (p.ej. respiratorias), y potencialmente dar lugar a cursos clínicos más severos de las infecciones. En los estudios clínicos con onasemnogén abeparvovec se excluyeron a los pacientes con infecciones. Se recomienda aumentar la vigilancia para la prevención, la monitorización y el manejo de infecciones antes y después de la perfusión de onasemnogén abeparvovec. Se recomienda profilaxis y actualización de la vacunación estacional para prevenir infecciones por virus sincitial respiratorio (VSR). Siempre que sea posible, se deberá ajustar el calendario de vacunación del paciente para acomodar la administración concomitante de corticosteroides antes y después de la perfusión con onasemnogén abeparvovec (ver sección 4.5).

Si se prolongara la duración del tratamiento con corticoesteroides o tuviera que aumentarse la dosis, el médico deberá considerar la posibilidad de aparición de insuficiencia suprarrenal.

Excreción

Se produce una excreción temporal de onasemnogén abeparvovec, principalmente a través de los desechos corporales. Se deben dar las siguientes instrucciones a los cuidadores y familiares de los pacientes para la manipulación adecuada de las heces de los pacientes:

- Se requiere una correcta higiene de las manos al entrar en contacto directo con los desechos corporales del paciente durante un mínimo de un mes después del tratamiento con onasemnogén abeparvovec.
- Los pañales desechables pueden colocarse en bolsas plásticas dobles selladas, y pueden eliminarse con la basura doméstica.

Donación de sangre/órganos/tejidos y células

Los pacientes tratados con Zolgensma no deben donar sangre, órganos, tejidos ni células para trasplante.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene 4,6 mg de sodio por ml, equivalente al 0,23% de la ingesta diaria máxima de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. Cada vial de 5,5 ml contiene 25,3 mg de sodio, y cada vial de 8,3 ml contiene 38,2 mg de sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

La experiencia con el uso de onasemnogén abeparvovec en pacientes que reciben medicamentos hepatotóxicos o usan sustancias hepatotóxicas es limitada. No se ha establecido la seguridad de onasemnogén abeparvovec en estos pacientes.

La experiencia con el uso concomitante de otros medicamentos dirigidos a AME en 5q es limitada

Vacunas

Siempre que sea posible, se debe ajustar el calendario de vacunación del paciente para acomodar la administración concomitante de corticosteroides antes y después de la perfusión con onasemnogén abeparvovec (ver las secciones 4.2 y 4.4). Se recomienda profilaxis estacional contra el VSR (ver sección 4.4). No deben administrarse vacunas vivas, como la MMR y la vacuna contra la varicela, a los pacientes que reciben una dosis de esteroides inmunosupresora (es decir, ≥ 2 semanas de administración diaria de 20 mg o 2 mg/kg de peso corporal de prednisolona o equivalente).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se dispone de datos en humanos sobre el uso durante el embarazo o la lactancia, ni se han realizado estudios de fertilidad o reproducción en animales.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de onasemnogén abeparvovec sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de onasemnogén abeparvovec se evaluó en 99 pacientes que recibieron el medicamento a la dosis recomendada ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) en 5 estudios clínicos abiertos. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia tras la administración fueron el aumento de enzimas hepáticas (24,2 %), hepatotoxicidad (9,1 %), vómitos (8,1 %), trombocitopenia (6,1 %), aumento de la troponina (5,1 %) y pirexia (5,1 %) (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas identificadas con onasemnogén abeparvevec en todos los pacientes tratados con perfusión intravenosa a la dosis recomendada con una asociación causal con el tratamiento se presentan en la Tabla 3. Las reacciones adversas se clasifican conforme a la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA, y por frecuencia. Las categorías de frecuencia se derivan conforme a las convenciones siguientes: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$); de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3 Tabla de reacciones adversas al onasemnogén abeparvevec

Reacciones adversas por SOC/TP de MedDRA y frecuencia	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Trombocitopenia ¹⁾
Frecuencia no conocida	Microangiopatía trombótica ²⁾³⁾
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Vómitos
Trastornos hepato biliares	
Frecuentes	Hepatotoxicidad ⁴⁾
Frecuencia no conocida	Fallo hepático agudo ²⁾³⁾
Frecuencia no conocida	Daño hepático agudo ²⁾
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Pírexia
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Elevación de las enzimas hepáticas ⁵⁾
Frecuentes	Elevación de la troponina ⁶⁾
¹⁾ la trombocitopenia incluye trombocitopenia y disminución del recuento plaquetario ²⁾ reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas fuera de los estudios clínicos previos a la comercialización, en el ámbito poscomercialización ³⁾ incluye casos mortales ⁴⁾ la hepatotoxicidad incluye esteatosis hepática e hipertransaminasemia ⁵⁾ la elevación de enzimas hepáticas incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de amoníaco, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de gamma-glutamyltransferasa, aumento de enzimas hepáticas, aumento de la función hepática y aumento de transaminasas ⁶⁾ la elevación de troponina aumento de la troponina, elevación de la troponina T, y de la troponina I (notificada fuera de los estudios clínicos, incluido el entorno poscomercialización)	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos hepato biliares

En los estudios clínicos, se observaron valores elevados de transaminasas $> 2 \times$ LSN (y en algunos casos $> 20 \times$ LSN) en hasta un 31% de los pacientes tratados con la dosis recomendada. Estos pacientes fueron clínicamente asintomáticos y ninguno de ellos tuvo elevaciones significativas de la bilirrubina. Las elevaciones de transaminasas séricas normalmente se resolvieron con tratamiento con prednisolona y los pacientes se recuperaron sin secuelas clínicas (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Fuera de los estudios clínicos, incluyéndose el ámbito poscomercialización, se ha notificado la aparición de signos y síntomas de fallo hepático agudo en niños (p. ej. ictericia, coagulopatía, encefalopatía) habitualmente durante los 2 primeros meses tras el tratamiento con onasemnogén abeparvevec, a pesar de recibir corticosteroides antes y después de la perfusión. Se han notificado casos de fallo hepático agudo con desenlace mortal.

Trombocitopenia transitoria

En los estudios clínicos se han observado disminuciones transitorias con respecto al inicio en los recuentos medios de plaquetas, algunos de los cuales cumplirían con el criterio de trombocitopenia (6,1 %), en múltiples puntos temporales con posterioridad a la administración, y normalmente se resuelven dentro de las dos semanas. Las disminuciones en los recuentos de plaquetas fueron más prominentes durante la primera semana de tratamiento. Se han notificado casos poscomercialización de recuentos plaquetarios $< 25 \times 10^9/l$ transitorios en las dos primeras semanas después de la administración (ver sección 4.4).

Aumentos en los niveles de troponina I

Se observaron aumentos de los niveles de troponina I cardíaca hasta 0,2 µg/l tras la perfusión de onasemnogén abeparvovec. En el programa de estudios clínicos, no se observó ningún hallazgo cardíaco clínicamente evidente tras la administración de onasemnogén abeparvovec (ver sección 4.4).

Inmunogenicidad

En los estudios clínicos se midieron las concentraciones de anticuerpos anti AAV9 previas y posteriores a la terapia génica (ver sección 4.4).

Todos los pacientes tratados con onasemnogén abeparvovec presentaron valores de anticuerpos anti AAV9 iguales o menores a 1:50 antes del tratamiento. Se observaron aumentos medios con respecto al inicio en la concentración de anticuerpos anti AAV9 en todos los pacientes, en todos los puntos temporales salvo uno para niveles de concentración de anticuerpos al péptido AAV9, lo que refleja una respuesta normal al antígeno viral no propio. Algunos pacientes tuvieron concentraciones anti AAV9 que excedían el nivel de cuantificación; sin embargo, la mayoría de estos pacientes no tuvieron reacciones adversas que pudieran ser clínicamente significativas. En consecuencia, no se ha establecido ninguna relación entre las concentraciones elevadas de anticuerpos anti AAV9 y el potencial para producir reacciones adversas o afectar parámetros de eficacia.

En el estudio clínico AVXS-101-CL-101, se evaluó a 16 pacientes para determinar la concentración de anticuerpos anti AAV9: 13 tenían concentraciones inferiores a 1:50 y fueron incorporados al estudio; tres pacientes tenían concentraciones superiores a 1:50, de los cuales a dos se los volvió a evaluar tras el cese de la lactancia; sus concentraciones fueron menores a 1:50, y ambos fueron incorporados al estudio. No hay información con respecto a si debe restringirse la lactancia en las madres que pueden ser seropositivas para anticuerpos anti AAV9. Todos los pacientes tenían una concentración de anticuerpos anti AAV9 menor o igual a 1:50 antes del tratamiento con onasemnogén abeparvovec, y posteriormente se verificó un aumento en las concentraciones de anticuerpos anti AAV9 a un mínimo de 1:102.400 y hasta superior a 1:819.200.

La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del método. Además, la incidencia observada de positividad para anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un método puede verse influida por diversos factores, entre los que se incluyen la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el tiempo en la recogida de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente.

Ningún paciente tratado con onasemnogén abeparvovec demostró una respuesta inmunitaria al transgén.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se dispone de datos de estudios clínicos relativos a sobredosis con onasemnogén abeparvovec. Se recomienda el ajuste de la dosis de prednisolona, una estrecha observación clínica y vigilancia de los parámetros de laboratorio (incluyendo bioquímica clínica y hematología) para detectar una respuesta inmunitaria sistémica (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Onasemnogén abeparvovec es una terapia génica diseñada para introducir una copia funcional del gen de supervivencia de las motoneuronas (*SMN1*) en las células transducidas lo que supone un abordaje de la causa de esta enfermedad monogénica. Al proporcionar una fuente alternativa de expresión de la proteína SMN en las motoneuronas, se espera que fomente la supervivencia y la función de las motoneuronas transducidas.

Onasemnogén abeparvovec es un vector AAV recombinante sin capacidad de replicación que utiliza la cápside del AAV9 para administrar un transgén *SMN1* humano estable y plenamente funcional. Se ha demostrado la capacidad de la cápside del AAV9 para atravesar la barrera hematoencefálica y transducir las motoneuronas. El gen *SMN1* presente en el onasemnogén abeparvovec está diseñado para residir como un episoma de ADN en el núcleo de las células transducidas y se espera que se exprese en forma estable por un periodo prolongado en las células posmitóticas. No se conoce que el virus AAV9 provoque enfermedad en humanos. El transgén se introduce en las células diana como molécula bicatenaria autocomplementaria. La expresión del transgén es impulsada por un promotor constitutivo (híbrido de β -actina de pollo potenciada por citomegalovirus) que provoca la expresión continua y sostenida de la proteína SMN. La prueba del mecanismo de acción está respaldada por estudios preclínicos y datos de biodistribución en humanos.

Eficacia clínica y seguridad

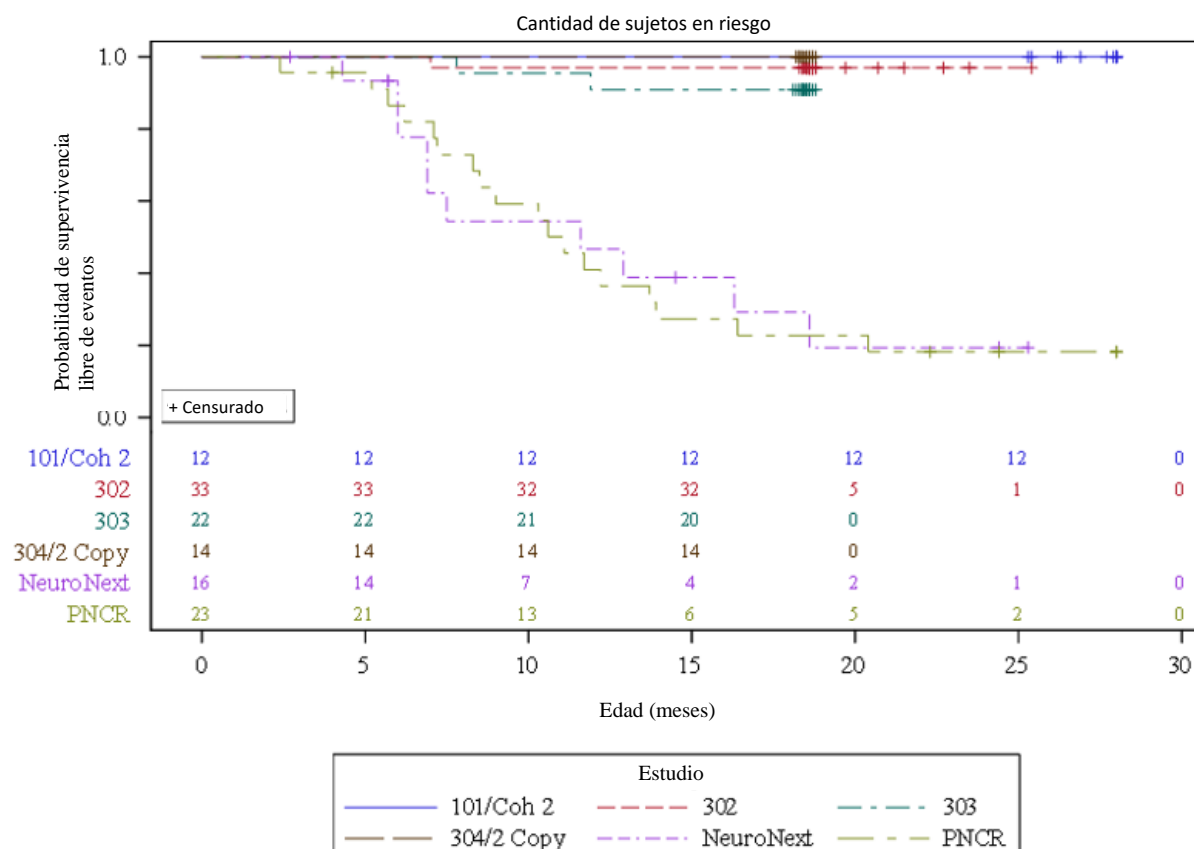
Estudio AVXS-101-CL-303 de fase 3 en pacientes con AME tipo 1

El estudio AVXS-101-CL-303 (Estudio CL-303) es un estudio abierto, de un solo grupo, de la administración intravenosa de una sola dosis de onasemnogén abeparvovec a la dosis terapéutica ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Se incorporaron 22 pacientes con AME tipo 1 y 2 copias de *SMN2*. Antes del tratamiento con onasemnogén abeparvovec, ninguno de los 22 pacientes necesitó ventilación no invasiva (VNI) y todos los pacientes podían alimentarse exclusivamente por vía oral (es decir, no necesitaban nutrición no oral). La puntuación media del test de trastornos neuromusculares del Hospital Infantil de Filadelfia (CHOP INTEND) al inicio del estudio fue 32,0 (rango, 18 a 52). La edad media de los 22 pacientes en el momento del tratamiento era de 3,7 meses (de 0,5 a 5,9 meses).

De los 22 pacientes reclutados, 21 pacientes sobrevivieron sin ventilación permanente (es decir, supervivencia libre de eventos) hasta $\geq 10,5$ meses de edad, 20 pacientes sobrevivieron hasta ≥ 14 meses de edad (co-variable primaria de eficacia) y 20 pacientes sobrevivieron libres de eventos hasta los 18 meses de edad.

Tres pacientes no completaron el estudio, de los cuales 2 tuvieron un acontecimiento (muerte o ventilación permanente) que llevó a una supervivencia libre de eventos (vivos sin ventilación permanente) del 90,9% (IC 95%: 79,7%, 100,0%) a los 14 meses de edad; ver Figura 1.

Figura 1 Tiempo (meses) hasta el fallecimiento o ventilación permanente, datos combinados de los estudios con onasemnogén abeparvovec IV (CL-101, CL-302, CL-303, cohorte con 2 copias del estudio CL-304)



PNCR = *Pediatric Neuromuscular Clinical Research* (Investigación Clínica en Enfermedades Neuromusculares Pediátricas), cohorte de historia natural

NeuroNext = *Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials* (Red para la Excelencia en Estudios Clínicos de Neurociencias), cohorte de historia natural

Para los 14 pacientes en el estudio CL-303 que alcanzaron el hito motor de sedestación independiente por al menos 30 segundos en cualquiera de las visitas del estudio, la mediana de edad cuando se demostró este objetivo por primera vez fue de 12,6 meses (rango: 9,2 a 18,6 meses). Trece pacientes (59,1%) confirmaron el objetivo de sedestación independiente por al menos 30 segundos en la visita de 18 meses (variable co-primaria, $p < 0,0001$). Un paciente alcanzó el objetivo de sedestación independiente por al menos 30 segundos a los 16 meses de edad, pero este objetivo no fue confirmado en la visita de 18 meses. Los objetivos de desarrollo confirmados por vídeo grabación para los pacientes en el estudio CL-303 se resumen en la Tabla 4. Tres pacientes no alcanzaron ningún objetivo motor (13,6%), y otros 3 pacientes (13,6%) lograron control de la cabeza como máximo hito motor antes de la visita final del estudio a los 18 meses de edad.

Tabla 4 Mediana de tiempo hasta el logro documentado en vídeo de los objetivos motores – Estudio CL-303

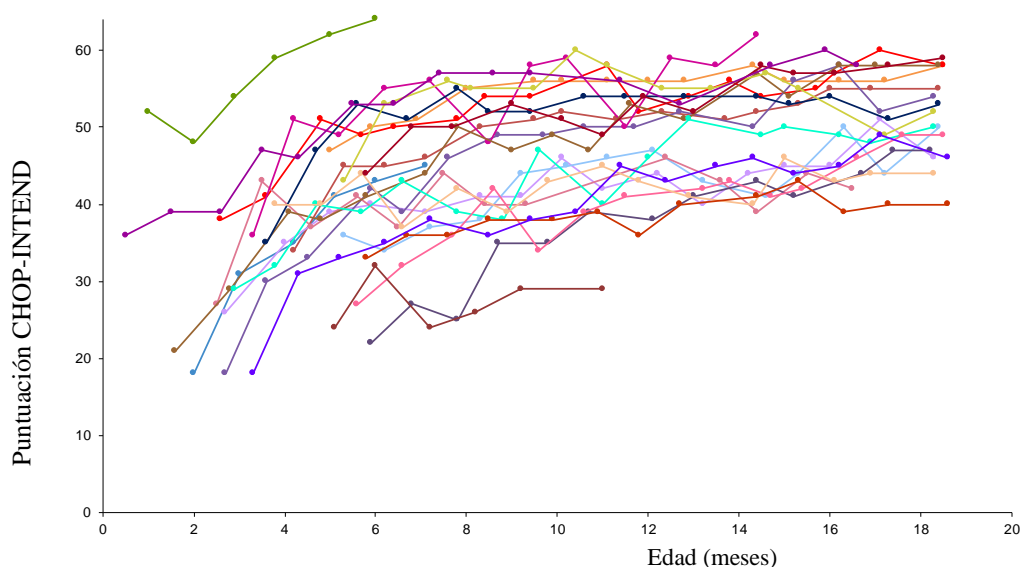
Objetivo documentado mediante videograbación	Cantidad de pacientes que alcanzaron el objetivo n/N (%)	Mediana de edad hasta el logro del objetivo (meses)	Intervalo de confianza del 95%
Control de la cabeza	17/20* (85,0)	6,8	(4,77, 7,57)
Giro de decúbito dorsal a lateral	13/22 (59,1)	11,5	(7,77, 14,53)
Sentado sin apoyo por 30 segundos (Bayley)	14/22 (63,6)	12,5	(10,17, 15,20)
Sentado sin apoyo por 10 segundos como mínimo (OMS)	14/22 (63,6)	13,9	(11,00, 16,17)

*Se informó a 2 pacientes con control de la cabeza según evaluación clínica al inicio.

Un paciente (4,5%) pudo incluso caminar con ayuda a los 12,9 meses. En función de la historia natural de la enfermedad, no se esperaría que los pacientes que habían cumplido los criterios de incorporación al estudio pudieran alcanzar la capacidad de sentarse sin apoyo. Además, 18 de los 22 pacientes no necesitaron ventilación a los 18 meses de edad.

También se observaron mejoras en la función motora según la medición en la escala del test de trastornos neuromusculares CHOP-INTEND; ver la Figura 2. Veintiún pacientes (95,5%) alcanzaron una puntuación CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 pacientes (63,6%) habían logrado una puntuación CHOP-INTEND ≥ 50 , y 9 pacientes (40,9%) habían logrado una puntuación CHOP-INTEND ≥ 58 . Los pacientes con AME tipo 1 no tratada casi nunca alcanzan una puntuación CHOP-INTEND ≥ 40 . Se observó el logro de objetivos motores en algunos pacientes a pesar del amesetamiento de las puntuaciones CHOP-INTEND. No se observó una correlación clara entre las puntuaciones CHOP-INTEND y el logro de objetivos motores.

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



Estudio AVXS-101-CL-302 de fase 3 en pacientes con AME tipo 1

AVXS-101-CL-302 (Estudio CL-302) es un estudio fase 3, abierto, de un solo grupo, de una dosis única de onasemnogén abeparvovec administrada a la dosis terapéutica ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) por vía intravenosa. Se reclutaron treinta y tres pacientes con AME tipo 1 y 2 copias de *SMN2*. Antes de recibir el tratamiento con onasemnogén abeparvovec, 9 pacientes (27,3%) precisaban soporte respiratorio y 9 pacientes (27,3%), soporte nutricional. La puntuación CHOP-INTEND media de los 33 pacientes al inicio fue de 27,9 (rango, 14 a 55). La edad media de los 33 pacientes en el momento del tratamiento fue de 4,1 meses (rango, 1,8 a 6.0 meses).

De los 33 pacientes reclutados (población que completó el análisis de eficacia), un paciente (3%) recibió el tratamiento sin estar dentro del rango de edad indicado en el protocolo, por lo que no se incluyó en el análisis de la población por intención de tratar. De los 32 pacientes analizados de la población por intención de tratar, uno (3%) murió mientras se encontraba en el estudio, debido a la progresión de la enfermedad.

De los 32 pacientes de la población por intención de tratar, 14 pacientes (43,8%) alcanzaron el objetivo de sentarse sin ayuda durante al menos 10 segundos en cualquiera de las visitas, incluida la de los 18 meses (variable primaria de eficacia). La mediana de edad en la que los pacientes consiguieron este hito por primera vez fue de 15,9 meses (rango, 7,7 a 18,6 meses). Treinta y un pacientes (96,9%) de la población por intención de tratar sobrevivieron sin ventilación permanente (p. ej. supervivencia libre de eventos) hasta ≥ 14 meses de edad (variable secundaria de eficacia).

El resto de hitos de desarrollo confirmados por video de la población que completó el análisis de eficacia en el Estudio CL-302 en cualquiera de las visitas, incluida la de los 18 meses, se resume en la Tabla 5.

Table 5 Mediana de tiempo hasta el hito documentado por vídeo de los objetivos motores – Estudio CL-302 (población con eficacia completa)

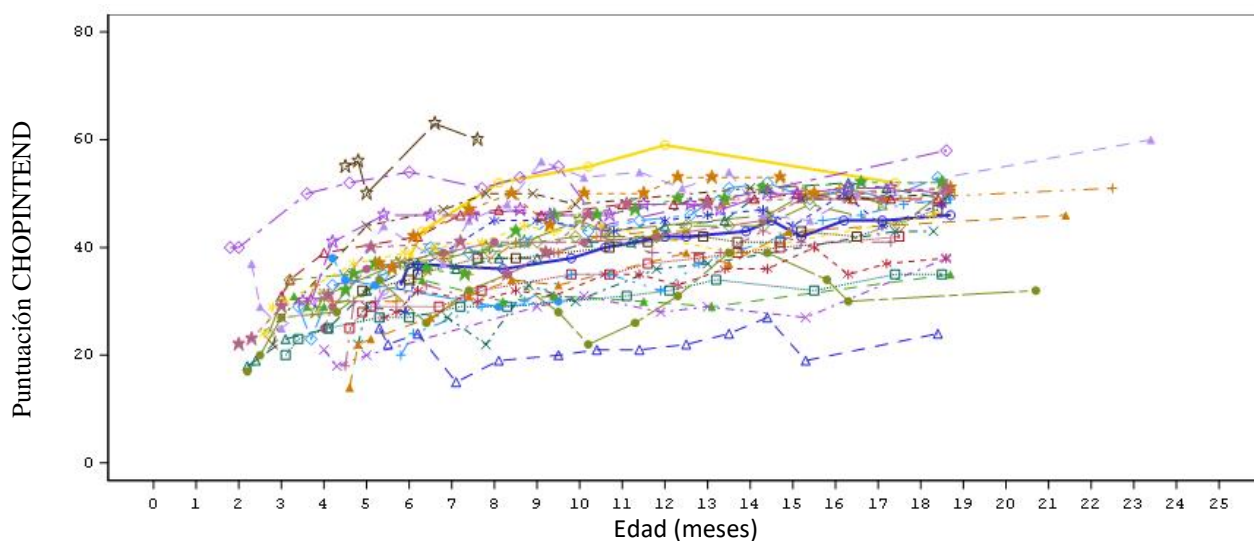
Hito documentado en vídeo	Número de pacientes que alcanzaron el objetivo n/N (%)	Mediana de edad para lograrlo (meses)	95% intervalo de confianza
Control de la cabeza	23/30* (76,7)	8,0	(5,8, 9,2)
Rodar de espaldas a los lados	19/33 (57,6)	15,3	(12,5, 17,4)
Sentarse sin ayuda durante al menos 30 segundos	16/33 (48,5)	14,3	(8,3, 18,3)

* 3 pacientes presentaban control de la cabeza en situación basal.

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

De los 33 pacientes reclutados, 24 pacientes (72,7%) obtuvieron una puntuación CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 pacientes (42,4%) obtuvieron una puntuación CHOP-INTEND ≥ 50 , y 3 pacientes (9,1%) obtuvieron una puntuación CHOP-INTEND ≥ 58 (ver Figura 3). Los pacientes con AME Tipo 1 casi nunca consiguen una puntuación CHOP-INTEND ≥ 40 .

Figura 3 Puntuación CHOP-INTEND de la función motora en el Estudio CL-302 (población que completó el análisis de eficacia; N=33)*



*Nota: No se consideró válida la puntuación total calculada para un paciente (---▲---) a los 7 meses (puntuación total =3), ya que no se puntuaron todas las mediciones y la puntuación total debería haberse establecido como “incompleta” (es decir, no calculada).

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

Los resultados observados en el estudio CL-303 están respaldados por el estudio AVXS-101-CL-101 (estudio CL-101) un estudio de fase 1 en pacientes con AME tipo 1, Estudio CL-101), en el que se administró onasemnogén abeparvovec en forma de perfusión intravenosa única en 12 pacientes de 3,6 kg a 8,4 kg (0,9 a 7,9 meses de edad). A los 14 meses de edad, todos los pacientes tratados estaban libres de acontecimientos; es decir, sobrevivían sin necesidad de ventilación permanente, frente al 25 % en la historia natural de la enfermedad. Al final del estudio (24 meses después de la administración), todos los pacientes tratados estaban libres de acontecimientos, en comparación con menos del 8% en la historia natural; ver la Figura 1.

A los 24 meses de seguimiento tras la administración 10 de 12 pacientes eran capaces de sentarse sin apoyo por ≥ 10 segundos, 9 pacientes podían sentarse sin apoyo por ≥ 30 segundos y 2 pacientes podían estar de pie y caminar sin asistencia. Uno de 12 pacientes no alcanzó el control de la cabeza como máximo objetivo motor antes de la edad de 24 meses. Diez de 12 pacientes del estudio CL-101 siguen en seguimiento en un estudio de largo plazo (por un máximo de 6,6 años después de la administración), y la totalidad de los 10 pacientes estaban vivos y sin ventilación en la fecha del 23 de mayo de 2021. Todos ellos han mantenido los objetivos logrados previamente, o han logrado nuevos objetivos, como sentarse con apoyo, estar de pie con asistencia y caminar solos. Cinco de los 10 pacientes recibieron tratamiento concomitante con nusinersén o risdiplam en algún punto durante el estudio de largo plazo. En consecuencia, el mantenimiento de la eficacia y el logro de objetivos no pueden atribuirse exclusivamente al onasemnogén abeparvovec en todos los pacientes. El objetivo de estar de pie con asistencia fue logrado por primera vez por 2 pacientes que no habían recibido nusinersén o risdiplam en cualquier momento antes de lograr este objetivo.

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

El estudio CL-304 es un estudio abierto, global, de fase 3, de un solo grupo, de onasemnogén abeparvovec, administrado por vía intravenosa en pacientes neonatos presintomáticos de hasta 6 semanas de edad con 2 (cohorte 1, n=14) o 3 (cohorte 2, n=15) copias del gen *SMN2*.

Cohorte 1

Los 14 pacientes tratados con 2 copias de *SMN2* se siguieron hasta los 18 meses de edad. Todos los pacientes sobrevivieron sin eventos ≥ 14 meses de edad, encontrándose sin ventilación permanente.

Los 14 pacientes lograron sedestación independiente por un mínimo de 30 segundos, en alguna visita del estudio hasta la visita de los 18 meses de edad (variable primaria de eficacia), en edades que iban de los 5,7 a los 11,8 meses, con 11 de estos 14 pacientes que lograron sedestación independiente antes de los 279 días de edad, siendo éste el percentil 99 de desarrollo de este hito. Nueve pacientes alcanzaron el objetivo de caminar solos (64,3 %). Los 14 pacientes alcanzaron una puntuación CHOP-INTEND ≥ 58 , en alguna visita hasta la visita de los 18 meses de edad.

Cohorte 2

Los 15 pacientes tratados con 3 copias de *SMN2* se les siguió hasta los 24 meses de edad. Todos los pacientes sobrevivieron sin eventos hasta los 24 meses de edad, encontrándose sin ventilación permanente.

Los 15 pacientes pudieron estar de pie solos sin apoyo por un mínimo de 3 segundos (variable primaria de eficacia), entre los 9,5 y los 18,3 meses, con 14 de los 15 pacientes que consiguieron estar de pie en el día 514 de edad o antes, siendo éste el percentil 99 de desarrollo de este hito motor. Catorce pacientes (93,3 %) pudieron caminar un mínimo de cinco pasos en forma independiente. Los 15 pacientes lograron una puntuación de ≥ 4 en las subpruebas de motricidad gruesa y fina de Bayley III, dentro de las 2 desviaciones estándar de la media para su edad, en cualquier visita posterior al inicio y hasta los 24 meses de edad. Ningún paciente requirió soporte ventilatorio o nutricional durante el estudio.

Onasemnogén abeparvovec no ha sido estudiado en estudios clínicos en pacientes con una mutación bialélica del gen *SMN1* y solo una copia de *SMN2*.

La Agencia Europea del Medicamento ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios realizados con onasemnogén abeparvovec en uno o más grupos de población pediátrica con atrofia muscular espinal, para la indicación autorizada (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Se han hecho estudios de eliminación del vector del onasemnogén abeparvovec, que evalúan la cantidad de vector eliminada del organismo a través de la saliva, orina y heces.

Onasemnogén abeparvovec fue detectable en muestras de eliminación después de la perfusión. La eliminación del onasemnogén abeparvovec se produjo principalmente a través de las heces, y la mayor parte se eliminó dentro de los 30 días posteriores a la administración de la dosis.

Se evaluó la biodistribución en 2 pacientes que fallecieron a los 5,7 meses y 1,7 meses, respectivamente, después de la perfusión de onasemnogén abeparvovec en una dosis de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg. Ambos casos indicaron que los niveles más elevados de ADN del vector se encontraban en el hígado. También se detectó ADN del vector en el bazo, corazón, páncreas, ganglios linfáticos inguinales, músculos esqueléticos, nervios periféricos, riñones, pulmones, intestinos, gónadas, médula espinal, cerebro y timo. La inmunotinción para detectar la proteína SMN indicó una expresión generalizada de SMN en las motoneuronas espinales, células neuronales y gliales del cerebro, y en el corazón, hígado, músculo esquelético y otros tejidos evaluados.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Tras la administración intravenosa en ratones neonatos, vector y transgén se distribuyeron ampliamente, detectándose los niveles más altos de ADN del vector generalmente en el corazón, hígado, pulmones y en el músculo esquelético. La expresión del ARNm del transgén mostró patrones similares. Después de la administración intravenosa en primates jóvenes no humanos, el vector se distribuyó ampliamente con la subsiguiente expresión del ARNm del transgén, y las concentraciones más altas de ADN del vector y del ARNm del transgén aparecieron en hígado, músculo y corazón. Se detectaron ADN del vector y ARNm del transgén en ambas especies en médula espinal, cerebro y gónadas.

En estudios pivotaes de toxicología de 3 meses de duración en ratones, los principales órganos diana de toxicidad identificados fueron el corazón y el hígado. Los resultados relacionados con onasemnogén abeparvovec en los ventrículos cardiacos se componían de inflamación, edema y fibrosis relacionadas con la dosis. En las aurículas cardiacas se observaron inflamación, trombosis, degeneración/necrosis miocárdica y fibroplasia. No se identificó un nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) para onasemnogén abeparvovec en los estudios en ratones, ya que se observaron inflamación/edema/fibrosis miocárdica ventricular e inflamación auricular con la dosis más baja ($1,5 \times 10^{14}$ vg/kg). Esta dosis se considera como la dosis máxima tolerada, y representa aproximadamente 1,4 veces la dosis clínica recomendada. La mortalidad relacionada con onasemnogén abeparvovec, en la mayoría de los ratones, se asoció con trombosis auricular, que se observó con $2,4 \times 10^{14}$ vg/kg. La causa de la mortalidad en el resto de los animales fue indeterminada, si bien se encontró degeneración/regeneración microscópica en los corazones de estos animales.

Los hallazgos hepáticos en ratones comprendían hipertrofia hepatocelular, activación de células de Kupffer y necrosis hepatocelular difusa. En estudios de toxicidad a largo plazo con la administración intravenosa (IV) e intratecal (IT, uso no indicado) de onasemnogén abeparvovec en primates no humanos jóvenes, los hallazgos hepáticos, incluida la necrosis unicelular de los hepatocitos y la hiperplasia de células ovales, demostraron reversibilidad parcial (IV) o completa (IT).

En un estudio de toxicología de 6 meses realizado en primates no humanos jóvenes, la administración de una dosis única de onasemnogén abeparvovec a la dosis intravenosa clínicamente recomendada con o sin tratamiento con corticosteroides, provocó una inflamación mínima o leve con la aparición de células mononucleares y degeneración neuronal en los ganglios espinales y del trigémino, así como degeneración axonal y/o gliosis en la médula espinal. A los 6 meses, estos hallazgos no progresivos se habían resuelto completamente en los ganglios del trigémino y parcialmente (disminución de la incidencia y/o gravedad) en los ganglios espinales y la médula espinal. Tras la administración intratecal de onasemnogén abeparvovec (uso no indicado) en primates no humanos jóvenes, se observaron hallazgos agudos no progresivos de gravedad mínima a moderada, con una resolución parcial o total a los 12 meses. Estos hallazgos en primates no humanos no se han correlacionado con hallazgos clínicos, por lo tanto se desconoce su relevancia clínica.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Trometamina
Cloruro de magnesio
Cloruro de sodio
Poloxámero 188
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

18 meses

Después de descongelar

Una vez descongelado, el medicamento no debe volverse a congelar, y puede conservarse refrigerado a temperatura entre 2 °C y 8 °C en su caja original por 14 días.

Una vez retirado el volumen de la dosis en la jeringa, se debe perfundir dentro de las 8 horas siguientes. Si no se ha perfundido dentro del periodo de 8 horas, desechar la jeringa que contiene el vector.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar congelado (≤ -60 °C).

Guardar en nevera (entre 2 °C y 8 °C) inmediatamente después de la recepción.

Conservar en la caja original.

Para las condiciones de conservación tras el descongelamiento del medicamento, ver sección 6.3.

Se deberá marcar la fecha de recepción en la caja original antes de guardar el medicamento en la nevera.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Onasemnogén abeparvovec se suministra en un vial (de polímero Crystal Zenith de 10 ml) con tapón (goma clorobutílica, de 20 mm) y sello (aluminio, tipo «flip-off»), con una cápsula de cierre de color (plástica), en dos tamaños distintos de contenido del vial, 5,5 ml o 8,3 ml.

La dosis de onasemnogén abeparvovec y la cantidad exacta de viales requeridos para cada paciente se calcula en función del peso del paciente (ver sección 4.2 y la Tabla 6 a continuación).

Tabla 6 Configuraciones de la caja/kit

Peso del paciente (kg)	Vial de 5,5 ml^a	Vial de 8,3 ml^b	Total de viales por caja
2,6 – 3,0	0	2	2
3,1 – 3,5	2	1	3
3,6 – 4,0	1	2	3
4,1 – 4,5	0	3	3
4,6 – 5,0	2	2	4
5,1 – 5,5	1	3	4
5,6 – 6,0	0	4	4
6,1 – 6,5	2	3	5
6,6 – 7,0	1	4	5
7,1 – 7,5	0	5	5
7,6 – 8,0	2	4	6
8,1 – 8,5	1	5	6
8,6 – 9,0	0	6	6
9,1 – 9,5	2	5	7
9,6 – 10,0	1	6	7
10,1 – 10,5	0	7	7
10,6 – 11,0	2	6	8
11,1 – 11,5	1	7	8
11,6 – 12,0	0	8	8
12,1 – 12,5	2	7	9
12,6 – 13,0	1	8	9
13,1 – 13,5	0	9	9
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 La concentración nominal del vial es 2×10^{13} vg/ml, y contiene un volumen extraíble no menor a 5,5 ml.

^b La concentración nominal del vial es 2×10^{13} vg/ml, y contiene un volumen extraíble no menor a 8,3 ml.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Recepción y descongelación de los viales

- Los viales se transportarán congelados ($\leq -60^{\circ}\text{C}$). Al recibirlos, los viales deberán ser refrigerados de inmediato a temperatura entre 2°C y 8°C , y en la caja original. El tratamiento con onasemnogén abeparvovec debe iniciarse dentro de los 14 días posteriores a la recepción de los viales.
- Los viales deben descongelarse antes de usar. No usar onasemnogén abeparvovec sin haber descongelado.
- Para las configuraciones de envases que contienen hasta 9 viales, el medicamento se descongelará tras aproximadamente 12 horas en la nevera. Para las configuraciones de envases que contienen hasta 14 viales, el medicamento se descongelará tras aproximadamente 16 horas en la nevera. Alternativamente, y para uso inmediato, el descongelamiento puede hacerse a temperatura ambiente.
- Para las configuraciones de envases que contienen hasta 9 viales, el descongelamiento se producirá desde el estado de congelación tras aproximadamente 4 horas a temperatura ambiente (20°C a 25°C). Para las configuraciones de envases que contienen hasta 14 viales, el descongelamiento se producirá desde el estado de congelación tras aproximadamente 6 horas a temperatura ambiente (20°C a 25°C).
- Antes de retirar el volumen de la dosis en la jeringa, hacer girar suavemente el medicamento descongelado. NO agitar.
- No usar este medicamento si se advierten partículas o decoloración una vez que el medicamento ha sido descongelado, y antes de la administración.
- Una vez descongelado, el medicamento no debe volver a congelarse.
- Después de descongelar, onasemnogén abeparvovec debe administrarse lo más pronto posible. Una vez retirado el volumen de la dosis en la jeringa, se la debe perfundir dentro de las 8 horas siguientes. Si no se ha perfundido dentro del periodo de 8 horas, desechar la jeringa que contiene el vector.

Administración de onasemnogén abeparvovec al paciente

Para administrar onasemnogén abeparvovec, retirar el volumen completo de la dosis en la jeringa. Eliminar todo el aire de la jeringa antes de la perfusión intravenosa a través de un catéter venoso.

Precauciones a considerar en el manejo, eliminación y exposición accidental a este medicamento

Este medicamento contiene organismos genéticamente modificados. Se deberán tomar las precauciones adecuadas para la manipulación, eliminación o exposición accidental a onasemnogén abeparvovec:

- La jeringa con onasemnogén abeparvovec se debe manipular en forma aséptica en condiciones estériles.
- Al manipular o administrar onasemnogén abeparvovec se debe usar un equipo de protección individual (que incluirá guantes, gafas de seguridad, mangas y bata de laboratorio). El personal no debe manipular onasemnogén abeparvovec si tienen cortes o rasguños en la piel.
- Todos los derrames de onasemnogén abeparvovec se deberán limpiar con un paño de gasa absorbente, y se debe desinfectar el área del derrame con una solución de hipoclorito de sodio, seguido de paños con alcohol. Todos los materiales utilizados para la limpieza deberán colocarse en doble bolsa, y se eliminarán conforme a la normativa local para la manipulación de residuos con riesgo biológico.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local para la manipulación de residuos con riesgo biológico.
- La eliminación de todos los materiales que puedan haber estado en contacto con onasemnogén abeparvovec (por ej., viales, todos los materiales utilizados para la inyección, incluyendo agujas y gasas estériles) se realizará de acuerdo con la normativa local para la manipulación de residuos con riesgo biológico.
- Debe evitarse la exposición accidental a onasemnogén abeparvovec. En caso de exposición de la piel, se debe limpiar exhaustivamente el área afectada con agua y jabón durante un mínimo de 15 minutos. En caso de exposición de los ojos, se deberá enjuagar exhaustivamente el área afectada con agua durante un mínimo de 15 minutos.

Excreciones

Puede producirse una excreción temporal de onasemnogén abeparvovec, principalmente a través de los desechos corporales. Se deberán dar las siguientes instrucciones a los cuidadores y familiares de los pacientes para el manejo adecuado de los fluidos corporales y desechos de los pacientes:

- Se requiere una correcta higiene de las manos (usando guantes de protección y después lavándose exhaustivamente las manos con jabón y agua corriente tibia, o un desinfectante para manos a base de alcohol) al entrar en contacto directo con los fluidos y desechos corporales del paciente durante un mínimo de un mes después del tratamiento con onasemnogén abeparvovec.
- Los pañales desechables deberán colocarse en bolsas plásticas dobles selladas, y pueden eliminarse con la basura doméstica.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1443/001
EU/1/20/1443/002
EU/1/20/1443/003
EU/1/20/1443/004
EU/1/20/1443/005
EU/1/20/1443/006
EU/1/20/1443/007
EU/1/20/1443/008
EU/1/20/1443/009
EU/1/20/1443/010
EU/1/20/1443/011
EU/1/20/1443/012
EU/1/20/1443/013
EU/1/20/1443/014
EU/1/20/1443/015
EU/1/20/1443/016
EU/1/20/1443/017
EU/1/20/1443/018
EU/1/20/1443/019
EU/1/20/1443/020
EU/1/20/1443/021
EU/1/20/1443/022
EU/1/20/1443/023
EU/1/20/1443/024
EU/1/20/1443/025
EU/1/20/1443/026
EU/1/20/1443/027
EU/1/20/1443/028
EU/1/20/1443/029
EU/1/20/1443/030
EU/1/20/1443/031
EU/1/20/1443/032
EU/1/20/1443/033
EU/1/20/1443/034
EU/1/20/1443/035
EU/1/20/1443/036
EU/1/20/1443/037

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18-mayo-2020

Fecha de la última renovación: 17-mayo-2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

Novartis Gene Therapies, Inc.
1940 USG Drive
Libertyville
IL 60048
Estados Unidos

Novartis Gene Therapies, Inc.
2512 S. TriCenter Blvd
Durham
NC 27713
Estados Unidos

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irlanda

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• Medidas adicionales de minimización de riesgos

Antes del uso de Zolgensma en cada estado miembro (EM), el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato del programa educativo, incluidos los medios de comunicación, la forma de distribución y cualquier otro aspecto del programa con la Autoridad Nacional Competente.

El TAC debe asegurar, en cada estado miembro (EM) donde se comercialice Zolgensma, que a los profesionales sanitarios que puedan prescribir, dispensar, administrar Zolgensma se les entregue el siguiente dossier de información para el profesional sanitario:

- Ficha técnica
- Guía para el profesional sanitario

La Guía para profesionales sanitarios ha de incluir los siguientes mensajes clave:

- Antes de iniciar el tratamiento:
 - El médico debería revisar el calendario de vacunación del paciente;
 - Informar a los cuidadores sobre los principales riesgos de Zolgensma y sus signos y síntomas, incluidos MAT, insuficiencia hepática y trombocitopenia; sobre la necesidad de realizar analíticas de sangre regulares; de la importancia de la medicación con corticosteroides; consejos prácticos sobre la eliminación de desechos corporales;
 - Informar a los cuidadores sobre la necesidad de una mayor vigilancia en la prevención, el control y el tratamiento de infecciones antes y después de la perfusión de Zolgensma;
 - Los pacientes deben someterse a pruebas para detectar la presencia de anticuerpos AAV9;
- En el momento de la perfusión:
 - Comprobar si el estado de salud general del paciente es adecuado para la perfusión (p. ej., resolución de infecciones) o aplazarlo si fuera necesario;
 - Comprobar que el tratamiento con corticosteroides se inició antes de la perfusión de Zolgensma.
- Tras la perfusión:
 - Debe continuarse el tratamiento con corticosteroides durante al menos 2 meses; y no disminuirlo hasta que los niveles de ALT y AST estén por debajo de $2 \times \text{LSN}$ y el resto de valoraciones, por ejemplo bilirrubina total, vuelva a valores normales;
 - Se debe realizar un seguimiento estrecho y regular (clínico y de laboratorio) de la situación médica de cada paciente durante al menos 3 meses;
 - Evaluación inmediata de pacientes con empeoramiento de las pruebas de función hepática y/o signos o síntomas de enfermedad aguda;
 - Si los pacientes no responden adecuadamente a los corticosteroides, o si se sospecha daño hepático, el profesional sanitario debe consultar a un pediatra gastroenterólogo o hepatólogo;
 - Si se sospecha MAT, se debe consultar a un especialista.

El TAC asegurará que en cada EM donde se comercialice Zolgensma, los cuidadores de los pacientes a quienes se planea prescribir o que han recibido Zolgensma se les entregue el siguiente dossier de información para el paciente:

- Prospecto
- Guía para el cuidador

La información para el paciente ha de incluir los siguientes mensajes clave:

- Qué es la AME.
- Qué es Zolgensma y cómo funciona.
- Comprensión de los riesgos de Zolgensma.
- Tratamiento con Zolgensma: información relevante a conocer para el día de antes, el día de la perfusión y tras el tratamiento, incluido cuándo solicitar atención médica.
- Se recomienda que los pacientes presenten un buen estado de salud (p. ej de hidratación, nutrición adecuada, ausencia de infecciones) antes del tratamiento, si no se debería posponer el tratamiento.
- Zolgensma puede aumentar el riesgo de coagulación anormal en los vasos sanguíneos pequeños (microangiopatía trombótica). Normalmente los casos ocurrieron en las dos primeras semanas tras la perfusión de onasemnogén abeparvovec. La microangiopatía trombótica es una condición grave que puede acabar en muerte. Informe a su médico inmediatamente si nota signos y síntomas como hematomas, convulsiones o disminución de la producción de orina. Es necesario realizar análisis de sangre periódicos para vigilar cualquier disminución en las plaquetas, las células responsables de la coagulación, al menos durante los 3 meses tras la administración del tratamiento. En función de los resultados, de los signos y síntomas, podrían requerirse más análisis.
- Zolgensma puede disminuir los recuentos de plaquetas en sangre (trombocitopenia). Normalmente esto sucede en las dos primeras semanas después de la perfusión de onasemnogén abeparvovec. Después de que el niño reciba Zolgensma, se debe estar atento a los signos de un recuento bajo en plaquetas, como son hematomas o sangrado anormales. Se debe hablar con el médico si observara que cuando el niño se cae, los hematomas o sangrados duran más tiempo de lo habitual.
- Zolgensma puede producir un aumento de las enzimas (las proteínas que se encuentra por el cuerpo) producidas por el hígado. En algunos casos, Zolgensma puede afectar la función del hígado y provocar lesiones en el hígado. Las lesiones en el hígado pueden terminar siendo graves, incluido insuficiencia hepática y muerte. Los posibles signos a los que prestar atención después de que su hijo reciba este medicamento son: vómitos, ictericia (color amarillo de la piel o del blanco de los ojos) o disminución del estado de alerta. Se debe informar inmediatamente al médico del niño si notara que desarrollara daño hepático. Se someterá al hijo a un análisis de sangre para comprobar el funcionamiento del hígado antes de iniciar el tratamiento con Zolgensma. También se le realizarán análisis de sangre regulares durante al menos 3 meses después del tratamiento, para controlar los aumentos de las enzimas hepáticas. En función de los resultados, de los signos y síntomas, podrían requerirse más análisis.
- El niño recibirá un corticoesteroide, como prednisolona, antes del tratamiento con Zolgensma y durante aproximadamente 2 meses o más después del tratamiento con Zolgensma. Los corticosteroides ayudan a manejar los efectos adversos de Zolgensma, como el aumento de las enzimas del hígado, que el niño puede desarrollar después de recibir el tratamiento con Zolgensma.
- Informe a su médico en caso de que presente vómitos antes o después del tratamiento con Zolgensma, para asegurarse de que su hijo no pierde la dosis de corticosteroides.

- Antes y después del tratamiento con Zolgensma es importante prevenir las infecciones evitando situaciones que puedan aumentar el riesgo de que el niño se infecte. Los cuidadores y las personas de contacto cercano deben seguir las guías de prevención de infecciones (p.ej. higiene de manos, taparse al toser/estornudar, limitar los contactos). Informar inmediatamente al médico en caso de que presente signos y síntomas que sugieran una infección, como infección respiratoria (tos, sibilancias, estornudos, secreción nasal, dolor de garganta o fiebre) antes de la perfusión, ya que podría ser necesario retrasar la perfusión hasta que se resolviera la infección, o bien después del tratamiento con Zolgensma, ya que podría haber complicaciones médicas que requieran una atención médica urgente.
- Más información útil (cuidados, asociaciones locales).
- Contactos del médico/prescriptor.
- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio no intervencionista posautorización de eficacia (EPAE): A fin de caracterizar más y contextualizar los resultados de los pacientes con un diagnóstico de AME, incluyendo la seguridad y eficacia a largo plazo de Zolgensma, el TAC deberá realizar y presentar los resultados de un registro observacional prospectivo AVXS-101-RG-001 conforme a un protocolo acordado.	Informe final del estudio 2038.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERNA –ETIQUETADO GENÉRICO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zolgensma 2 x 10¹³ genomas vectoriales/ml solución para perfusión
onasemnogén abeparvovec

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene onasemnogén abeparvovec equivalente a 2 x 10¹³ genomas vectoriales/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene trometamina, cloruro de magnesio, cloruro de sodio, poloxámero 188, ácido clorhídrico y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión

Vial de 8,3 ml x 2

Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 1

Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 2

Vial de 8,3 ml x 3

Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 2

Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 3

Vial de 8,3 ml x 4

Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 3

Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 4

Vial de 8,3 ml x 5

Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 4

Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 5

Vial de 8,3 ml x 6

Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 5

Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 6

Vial de 8,3 ml x 7

Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 6

Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 7

Vial de 8,3 ml x 8

Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 7

Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 8

Vial de 8,3 ml x 9

Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 8

Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 9

Vial de 8,3 ml x 10

Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 9

Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 10

Vial de 8,3 ml x 11

Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 10

Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 11

Vial de 8,3 ml x 12
Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 11
Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 12
Vial de 8,3 ml x 13
Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 12
Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 13
Vial de 8,3 ml x 14

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía intravenosa
Exclusivamente para un solo uso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

Se debe utilizar dentro de los 14 días posteriores a la recepción

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar congelado a ≤ -60 °C.
Guardar en nevera entre 2 °C y 8 °C inmediatamente después de la recepción.
Conservar en la caja original.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Este medicamento contiene organismos genéticamente modificados.
La eliminación del medicamento no utilizado o el material de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local para la manipulación de residuos con riesgo biológico.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1443/001 – Vial de 8,3 ml x 2
EU/1/20/1443/002 – Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 1
EU/1/20/1443/003 – Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 2
EU/1/20/1443/004 – Vial de 8,3 ml x 3
EU/1/20/1443/005 – Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 2
EU/1/20/1443/006 – Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 3
EU/1/20/1443/007 – Vial de 8,3 ml x 4
EU/1/20/1443/008 – Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 3
EU/1/20/1443/009 – Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 4
EU/1/20/1443/010 – Vial de 8,3 ml x 5
EU/1/20/1443/011 – Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 4
EU/1/20/1443/012 – Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 5
EU/1/20/1443/013 – Vial de 8,3 ml x 6
EU/1/20/1443/014 – Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 5
EU/1/20/1443/015 – Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 6
EU/1/20/1443/016 – Vial de 8,3 ml x 7
EU/1/20/1443/017 – Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 6
EU/1/20/1443/018 – Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 7
EU/1/20/1443/019 – Vial de 8,3 ml x 8
EU/1/20/1443/020 – Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 7
EU/1/20/1443/021 – Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 8
EU/1/20/1443/022 – Vial de 8,3 ml x 9
EU/1/20/1443/023 – Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 8
EU/1/20/1443/024 – Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 9
EU/1/20/1443/025 – Vial de 8,3 ml x 10
EU/1/20/1443/026 – Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 9
EU/1/20/1443/027 – Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 10
EU/1/20/1443/028 – Vial de 8,3 ml x 11
EU/1/20/1443/029 – Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 10
EU/1/20/1443/030 – Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 11
EU/1/20/1443/031 – Vial de 8,3 ml x 12
EU/1/20/1443/032 – Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 11
EU/1/20/1443/033 – Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 12
EU/1/20/1443/034 – Vial de 8,3 ml x 13
EU/1/20/1443/035 – Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 12
EU/1/20/1443/036 – Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 13
EU/1/20/1443/037 – Vial de 8,3 ml x 14

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO**

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**CAJA EXTERNA - DATOS VARIABLES (para imprimir directamente en la caja exterior al
momento del envasado)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Zolgensma 2×10^{13} genomas vectoriales/ml solución para perfusión
onasemnogén abeparvovec
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

EU/1/20/1443/001 – Vial de 8,3 ml x 2
EU/1/20/1443/002 – Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 1
EU/1/20/1443/003 – Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 2
EU/1/20/1443/004 – Vial de 8,3 ml x 3
EU/1/20/1443/005 – Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 2
EU/1/20/1443/006 – Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 3
EU/1/20/1443/007 – Vial de 8,3 ml x 4
EU/1/20/1443/008 – Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 3
EU/1/20/1443/009 – Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 4
EU/1/20/1443/010 – Vial de 8,3 ml x 5
EU/1/20/1443/011 – Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 4
EU/1/20/1443/012 – Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 5
EU/1/20/1443/013 – Vial de 8,3 ml x 6
EU/1/20/1443/014 – Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 5
EU/1/20/1443/015 – Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 6
EU/1/20/1443/016 – Vial de 8,3 ml x 7
EU/1/20/1443/017 – Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 6
EU/1/20/1443/018 – Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 7
EU/1/20/1443/019 – Vial de 8,3 ml x 8
EU/1/20/1443/020 – Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 7
EU/1/20/1443/021 – Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 8
EU/1/20/1443/022 – Vial de 8,3 ml x 9
EU/1/20/1443/023 – Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 8
EU/1/20/1443/024 – Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 9
EU/1/20/1443/025 – Vial de 8,3 ml x 10
EU/1/20/1443/026 – Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 9

EU/1/20/1443/027 – Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 10
EU/1/20/1443/028 – Vial de 8,3 ml x 11
EU/1/20/1443/028 – Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 10
EU/1/20/1443/030 – Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 11
EU/1/20/1443/031 – Vial de 8,3 ml x 12
EU/1/20/1443/032 – Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 11
EU/1/20/1443/033 – Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 12
EU/1/20/1443/034 – Vial de 8,3 ml x 13
EU/1/20/1443/035 – Vial de 5,5 ml x 2, vial de 8,3 ml x 12
EU/1/20/1443/036 – Vial de 5,5 ml x 1, vial de 8,3 ml x 13
EU/1/20/1443/037 – Vial de 8,3 ml x 14

6. OTROS

Peso del paciente

2,6 – 3,0 kg
3,1 – 3,5 kg
3,6 – 4,0 kg
4,1 – 4,5 kg
4,6 – 5,0 kg
5,1 – 5,5 kg
5,6 – 6,0 kg
6,1 – 6,5 kg
6,6 – 7,0 kg
7,1 – 7,5 kg
7,6 – 8,0 kg
8,1 – 8,5 kg
8,6 – 9,0 kg
9,1 – 9,5 kg
9,6 – 10,0 kg
10,1 – 10,5 kg
10,6 – 11,0 kg
11,1 – 11,5 kg
11,6 – 12,0 kg
12,1 – 12,5 kg
12,6 – 13,0 kg
13,1 – 13,5 kg
13,6 – 14,0 kg
14,1 – 14,5 kg
14,6 – 15,0 kg
15,1 – 15,5 kg
15,6 – 16,0 kg
16,1 – 16,5 kg
16,6 – 17,0 kg
17,1 – 17,5 kg
17,6 – 18,0 kg
18,1 – 18,5 kg
18,6 – 19,0 kg
19,1 – 19,5 kg
19,6 – 20,0 kg
20,1 – 20,5 kg
20,6 – 21,0 kg

Fecha de recepción:

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

PC

SN

NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Zolgensma 2 x 10¹³ genomas vectoriales/ml solución para perfusión
onasemnogén abeparvovec
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5,5 ml
8,3 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Zolgensma 2×10^{13} genomas vectoriales/ml solución para perfusión onasemnogén abeparvovec

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera tener su hijo. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que se le administre este medicamento a su hijo, porque contiene información importante.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico o enfermero de su hijo.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico o enfermero de su hijo, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Zolgensma y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que a su hijo se le administre Zolgensma
3. Cómo se administra Zolgensma
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zolgensma
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zolgensma y para qué se utiliza

Qué es Zolgensma

Zolgensma es un tipo de medicamento denominado de «terapia génica». Contiene el principio activo onasemnogén abeparvovec, que contiene material genético humano.

Para qué se utiliza Zolgensma

Zolgensma se utiliza para tratar la atrofia muscular espinal (AME), una enfermedad hereditaria grave e infrecuente.

Cómo actúa Zolgensma

La AME se produce cuando falta o se presenta una versión anormal de un gen necesario para producir una proteína esencial llamada proteína de «supervivencia de las motoneuronas» (SMN por sus siglas en inglés). La falta de la proteína SMN provoca la muerte de los nervios que controlan los músculos (motoneuronas). Esto provoca que los músculos se debiliten y se atrofien, con una pérdida eventual de movimiento.

Este medicamento actúa proporcionando una copia plenamente funcional del gen SMN, ayudando al organismo a producir una cantidad suficiente de proteína SMN. El gen se administra a las células en las que es necesario, utilizando un virus modificado que no provoca enfermedad en los seres humanos.

2. Qué necesita saber antes de que a su hijo se le administre Zolgensma

NO use Zolgensma

- si su hijo es alérgico a onasemnogén abeparvovec o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

El médico de su hijo comprobará los anticuerpos antes del tratamiento, para ayudar a decidir si este medicamento es adecuado para su hijo.

Problemas hepáticos

Hable con el médico o enfermero de su hijo antes de que se le administre este medicamento si su hijo ha tenido anteriormente algún problema en el hígado. Este medicamento puede provocar un aumento de las enzimas (proteínas que se encuentran en el cuerpo) que produce el hígado o dañar el hígado. Las lesiones en el hígado pueden terminar siendo graves, como insuficiencia hepática y muerte. Tras la administración de este medicamento ha de prestar atención a la aparición de posibles signos en su hijo como vómitos, ictericia (el blanco de los ojos y la piel amarillean), o disminución del nivel de alerta (para más información, ver sección 4). Informe inmediatamente al médico de su hijo si notara que el niño desarrolla cualquier síntoma que sugiera daño hepático.

A su hijo se le hará un análisis de sangre para controlar su función hepática antes de iniciar el tratamiento con Zolgensma. También se le harán análisis de sangre regulares como mínimo 3 meses después del tratamiento para detectar si se producen aumentos en las enzimas hepáticas.

Infección

Una infección (por ej., resfriado, gripe o bronquiolitis) antes o después del tratamiento con Zolgensma, podría provocar complicaciones más graves. Los cuidadores y las personas en contacto cercano con el paciente deben seguir las guías de prevención de enfermedades infecciosas (p.ej. higiene de manos, taparse al toser/estornudar, limitar los contactos). Es importante que vigile la aparición de signos de infección tales como tos, respiración sibilante, estornudos, secreción nasal, dolor de garganta o fiebre. Informe al médico de su hijo de inmediato si advierte que el niño presenta síntomas que sugieran una infección **antes** o **después** del tratamiento con Zolgensma.

Análisis de sangre regulares

Este medicamento puede disminuir el recuento de plaquetas sanguíneas (trombocitopenia). Es importante que vigile la aparición de posibles signos de un recuento de plaquetas bajo después de la administración de Zolgensma a su hijo tales como hematomas o sangrado anormales (ver más información en la sección 4). La mayoría de los casos notificados de recuentos bajos de plaquetas ocurrieron en las dos primeras semanas después de que le pusieran Zolgensma al niño.

Zolgensma puede aumentar los niveles de una proteína del corazón llamada «troponina I», que puede indicar una lesión en el corazón. Es importante que vigile la aparición de signos de posibles problemas cardiacos después de que a su hijo se le administre este medicamento, tales como color grisáceo o azulado en la piel, dificultad para respirar, hinchazón de brazos y piernas o de la tripa (ver más información en la sección 4).

Antes de iniciar el tratamiento de Zolgensma, a su hijo se le hará un análisis de sangre para controlar la cantidad de células de la sangre (incluyendo los glóbulos rojos y las plaquetas), así como los niveles de troponina I en su cuerpo. También se le hará un análisis de sangre para comprobar los niveles de creatinina, que indica el funcionamiento de los riñones. También se le harán análisis de sangre regulares durante un tiempo después del tratamiento, para detectar si se producen cambios en los niveles de plaquetas y troponina I.

Coagulación anormal en los vasos pequeños (microangiopatía trombótica)

Se han notificado casos de pacientes que desarrollaron microangiopatía trombótica habitualmente en las dos primeras semanas de haber sido tratados con Zolgensma. La microangiopatía trombótica va acompañada de una disminución de los glóbulos rojos y de las células que participan en la coagulación (plaquetas), y puede ser mortal. Estos coágulos de sangre pueden afectar a los riñones de su hijo. Es posible que el médico de su hijo quiera hacerle análisis de sangre (recuento de plaquetas) y controlar la presión arterial de su hijo. Después de que su hijo reciba Zolgensma, ha de vigilar si le aparecen moratones con facilidad, sufre convulsiones (ataques) o moja menos los pañales (para más información, ver sección 4). Si su hijo presentara alguno de estos signos, busque atención médica urgente.

Donación de sangre, órganos, tejidos y células

Después de la administración de Zolgensma a su hijo, no podrá donar sangre, órganos, tejidos o células. Esto se debe a que Zolgensma es un medicamento de terapia génica.

Otros medicamentos y Zolgensma

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Prednisolona

A su hijo también se le administrará un corticosteroide como “prednisolona” durante 2 meses o más tiempo (ver también la sección 3) como parte del tratamiento con Zolgensma. El corticosteroide ayudará a manejar cualquier posible aumento en las enzimas hepáticas que su hijo pudiera presentar tras la administración de Zolgensma.

Vacunas

Como los corticosteroides pueden afectar el sistema inmunitario (defensas), **el médico de su hijo puede decidir retrasar la administración de algunas vacunas** mientras su hijo esté recibiendo tratamiento con corticosteroides. Consulte con el médico o enfermero de su hijo si tiene alguna duda.

Zolgensma contiene sodio

Este medicamento contiene 4,6 mg de sodio por ml, equivalente al 0,23% de la ingesta diaria máxima de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. Cada vial de 5,5 ml contiene 25,3 mg de sodio, y cada vial de 8,3 ml contiene 38,2 mg de sodio.

Información adicional para padres/cuidadores

AME avanzada

Zolgensma puede rescatar las motoneuronas vivas, pero no rescata las motoneuronas muertas. Los niños con síntomas menos graves de AME (como ausencia de reflejos o reducción del tono muscular) pueden tener suficientes motoneuronas vivas, y por tanto podrían beneficiarse significativamente el tratamiento con Zolgensma. Puede que Zolgensma no actúe tan bien en los niños con debilidad muscular grave o parálisis, con problemas para respirar o que no pueden tragar, o en los niños con malformaciones significativas (por ejemplo, defectos cardíacos), lo que incluye a los pacientes con AME tipo 0, ya que habría una mejora potencial limitada tras el tratamiento con Zolgensma. El médico de su hijo decidirá si se le debe administrar este medicamento.

Cuidado higiénico

Puede que el principio activo de Zolgensma se excrete temporalmente a través de los desechos corporales de su hijo, llamado “excreciones”. Los padres y cuidadores deben practicar una buena higiene de manos hasta 1 mes después de que al niño se le administre Zolgensma. Use guantes de protección al tomar contacto directo con fluidos o desechos corporales de su hijo, y después lávese exhaustivamente las manos con jabón y agua corriente tibia, o un desinfectante para manos a base de alcohol. Se debe usar doble bolsa para desechar los pañales usados y otros desechos. Los pañales desechables pueden seguir eliminándose con la basura doméstica.

Debe seguir estas instrucciones durante al menos 1 mes después del tratamiento de su hijo con Zolgensma. Hable con el médico o enfermero de su hijo si tiene alguna duda.

3. Cómo se administra Zolgensma

Zolgensma le será administrado por un médico o enfermero entrenado en el manejo de la enfermedad del niño.

El médico calculará la cantidad de Zolgensma que su hijo va a recibir según el peso del niño. Zolgensma se administrará por vía intravenosa (en una vena) mediante una única perfusión (goteo) alrededor de 1 hora.

Zolgensma se le administrará a su hijo solamente UNA VEZ.

A su hijo también se le administrará prednisolona (u otro corticosteroide) por boca, que se iniciará 24 horas antes de la administración de Zolgensma. La dosis de corticosteroide también dependerá del peso de su hijo. El médico de su hijo calculará la dosis total por administrar.

Su hijo recibirá tratamiento con corticosteroides a diario sobre unos 2 meses tras la administración de Zolgensma, o hasta que sus enzimas hepáticas disminuyan hasta un nivel adecuado. El médico irá reduciendo la dosis de corticosteroide hasta que puede suspenderlo por completo.

Si tiene cualquier otra duda, pregunte al médico o enfermero de su hijo.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Busque atención médica urgente si su hijo presenta alguno de los siguientes efectos adversos graves:

Frecuentes (estos pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- hematomas o sangrado que duran más de lo habitual si el niño se ha lastimado - estos pueden ser signos de una disminución de las plaquetas
- piel de color grisáceo o azulado, dificultad para respirar (por ej., respiración rápida, falta de aire), hinchazón de brazos y piernas o tripa estos pueden ser signos de posibles problemas de corazón.

No conocida (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles):

- vómitos, ictericia (el blanco de los ojos y la piel amarillean), o disminución del nivel de alerta. Estos pueden ser signos de daño en el hígado (incluido fallo hepático).
- facilidad en la aparición de moratones, convulsiones (ataques) o disminución de la producción de orina, estos pueden ser signos de microangiopatía trombótica.

Hable con el médico o enfermero de su hijo si el niño presenta cualquier otro efecto adverso. Estos pueden incluir los siguientes:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- aumento de las enzimas hepáticas observado en los análisis de sangre.

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- vómitos;
- fiebre.

Comunicación de efectos adversos

Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte al médico o enfermero de su hijo, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zolgensma

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Esta información está destinada a los profesionales sanitarios que preparan y administran el medicamento.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los viales se transportarán congelados (a -60 °C o menos).

Al recibirlos, los viales deberán ser refrigerados de inmediato a temperatura entre 2 °C y 8 °C, y en la caja original. El tratamiento con Zolgensma deberá iniciarse dentro de los 14 días posteriores a la recepción de los viales.

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente. Los medicamentos no utilizados o los materiales de desecho deben eliminarse de acuerdo con las guías locales sobre el manejo de desechos biológicos. Dado que este medicamento lo administrará un médico, el médico es responsable de la correcta eliminación del producto. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zolgensma

- El principio activo es onasemnogén abeparvovec. Cada vial contiene onasemnogén abeparvovec con una concentración nominal de 2×10^{13} vector genomas/ml.
- Los demás componentes son trometamina, cloruro de magnesio, cloruro de sodio, poloxámero 188, ácido clorhídrico (para ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Zolgensma es una solución para perfusión transparente a ligeramente opaca, de incolora a blanco apagado.

Zolgensma puede suministrarse en viales que contienen un volumen nominal de llenado de 5,5 ml o bien 8,3 ml. Cada vial es exclusivamente para un solo uso.

Cada caja contendrá entre 2 y 14 viales.

Titular de la autorización de comercialización

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Responsable de la fabricación

Almac Pharma Services Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk, Co. Louth
A91 P9KD
Irlanda

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Fecha de la última revisión de este prospecto**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Importante: Sírvase consultar la ficha técnica/resumen de las características del producto antes de usar el medicamento.

Cada vial es exclusivamente para un solo uso.

Este medicamento contiene organismos genéticamente modificados. Se deberán seguir las normativas locales para la manipulación de residuos con riesgo biológico.

Manipulación

- Zolgensma se debe manipular en forma aséptica en condiciones estériles.
- Al manipular o administrar Zolgensma se debe usar un equipo de protección individual (incluyendo guantes, gafas de seguridad, mangas y bata de laboratorio). El personal no debe trabajar con Zolgensma si tienen cortes o rasguños en la piel.
- Todos los derrames de Zolgensma se deberán limpiar con paños de gasa absorbente, y se debe desinfectar el área del derrame con una solución de hipoclorito de sodio, seguido de paños con alcohol. Todos los materiales utilizados para la limpieza deberán colocarse en doble bolsa, y se eliminarán conforme a la normativa local para la manipulación de residuos con riesgo biológico.
- La eliminación de todos los materiales que puedan haber estado en contacto con Zolgensma (por ej., viales, todos los materiales utilizados para la inyección, incluyendo agujas y paños estériles) se realizará de acuerdo con la normativa local para la manipulación de residuos con riesgo biológico.

Exposición accidental

Se debe evitar la exposición accidental a Zolgensma.

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

Conservación

Los viales se transportarán congelados (a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ o menos). Al recibirlos, los viales deberán ser refrigerados de inmediato a temperatura entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, y en la caja original. El tratamiento con Zolgensma deberá iniciarse dentro de los 14 días posteriores a la recepción de los viales. Se deberá marcar la fecha de recepción en la caja original antes de guardar el medicamento en la nevera.

Preparación

Los viales deben descongelarse antes de usar:

- Para los envases que contienen hasta 9 viales – descongelar por aproximadamente 12 horas en la nevera ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $8\text{ }^{\circ}\text{C}$) o 4 horas a temperatura ambiente ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$).
- Para los envases que contienen hasta 14 viales – descongelar por aproximadamente 16 horas en la nevera ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $8\text{ }^{\circ}\text{C}$) o 6 horas a temperatura ambiente ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$).

No usar Zolgensma sin haber descongelado.

Una vez descongelado, el medicamento no debe volver a congelarse.

Después de descongelar, hacer girar suavemente el vial de Zolgensma. NO agitar.

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

Después de descongelar, Zolgensma deberá administrarse lo más pronto posible.

Administración

Zolgensma se administrará a los pacientes solamente UNA VEZ.

La dosis de Zolgensma y la cantidad exacta de viales requeridos para cada paciente se calcula en función del peso del paciente (ver las secciones 4.2 y 6.5 de la ficha técnica/resumen de características del producto).

Para administrar Zolgensma, retirar el volumen completo de la dosis en la jeringa. Una vez retirado el volumen de la dosis en la jeringa, se la debe administrar dentro de las 8 horas siguientes. Eliminar todo el aire de la jeringa antes de administrar al paciente mediante perfusión intravenosa a través de un catéter venoso. Se recomienda la inserción de un catéter secundario (de respaldo) para el caso de bloqueo en el catéter primario.

Zolgensma debe administrarse con la bomba de jeringa, en forma de una única perfusión intravenosa lenta de aproximadamente 60 minutos de duración. Se debe administrar exclusivamente en forma de perfusión intravenosa. No debe administrarse en forma de inyección intravenosa rápida ni bolo. Tras la finalización de la perfusión, se debe enjuagar la línea con solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para inyectables.

Eliminación

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

Puede producirse una excreción temporal de Zolgensma, principalmente a través de los desechos corporales. Se deberán dar las siguientes instrucciones a los cuidadores y familiares de los pacientes para el manejo adecuado de los fluidos y desechos corporales de los pacientes:

- Se requiere una correcta higiene de las manos (uso de guantes de protección y lavado posterior exhaustivo de manos con jabón y agua corriente tibia, o un desinfectante para manos a base de alcohol) al entrar en contacto directo con los fluidos y desechos corporales del paciente durante un mínimo de un mes después del tratamiento con Zolgensma.
- Los pañales desechables deberán colocarse en bolsas plásticas dobles selladas, y pueden descartarse con la basura doméstica.