

**PUNTOS IMPORTANTES EN LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN**  
Este resumen de puntos importantes en la información de prescripción no incluye todos los detalles necesarios para el uso de SPINRAZA™ de manera segura y eficaz. Vea la información de prescripción completa para SPINRAZA.

**SPINRAZA (nusinersén) inyección, para uso intratecal**  
Aprobación inicial para EE. UU: 2016

**INDICACIONES Y USO**

SPINRAZA es un oligonucleótido antisentido dirigido al gen supervivencia de neurona motora 2 (SMN2) indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME) en pacientes pediátricos y adultos (1)

**DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

SPINRAZA se administra por vía intratecal (2.1)

**Información de dosificación (2.1)**

- La dosis recomendada es 12 mg (5 ml) por cada administración.
- Iniciar el tratamiento con SPINRAZA con 4 dosis de carga; las primeras tres dosis de carga se deben administrar a intervalos de 14 días; la 4<sup>ta</sup> dosis de carga debe ser administrada 30 días después de la 3<sup>ra</sup> dosis; a partir de entonces, se debe administrar una dosis de mantenimiento una vez cada 4 meses.

**Instrucciones importantes de preparación y administración (2.2)**

- Antes de la administración, dejar que se caliente hasta alcanzar la temperatura ambiente.
- Administrar dentro de las 4 horas después de retirarlo del vial.
- Antes de la administración, extraer 5 ml de líquido cefalorraquídeo.
- Administrar como inyección intratecal en bolo a lo largo de 1 a 3 minutos.

**Pruebas de laboratorio y monitoreo para evaluar la seguridad (2.3)**

- Al inicio, y antes de cada dosis, obtener un recuento plaquetario y realizar pruebas de laboratorio de coagulación y análisis de detección cuantitativa de proteínas en orina.

**TIPOS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**

Inyección: 12 mg/5 ml (2.4 mg/ml) en un vial de dosis única (3)

**CONTRAINDICACIONES**

Ninguna.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- **Trombocitopenia y anomalías de la coagulación:** Aumento del riesgo de complicaciones de sangrado; se requiere el análisis al inicio y antes de cada dosis (5.1, 2.3).
- **Toxicidad renal:** Se requiere el análisis de detección cuantitativa de proteínas en orina al inicio y antes de cada dosis (5.2, 2.3).

**REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en al menos el 20 % de los pacientes tratados con SPINRAZA y que ocurrieron al menos un 5 % más frecuentemente que en los pacientes de control, fueron infección respiratoria de la vía inferior, infección respiratoria de la vía superior y estreñimiento (6.1).

**Para reportar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, contacte a Biogen al 1-800-456-2255 o a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

**Ver 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES.**

Revisado: 12/2016

**INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDOS\***

<b>1</b>	<b>INDICACIONES Y USO</b>	
<b>2</b>	<b>DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN</b>	
	2.1	Información de dosificación
	2.2	Instrucciones importantes de administración
	2.3	Pruebas de laboratorio y monitoreo para evaluar la seguridad
<b>3</b>	<b>TIPOS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES</b>	
<b>4</b>	<b>CONTRAINDICACIONES</b>	
<b>5</b>	<b>ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES</b>	
	5.1	Trombocitopenia y anomalías de la coagulación
	5.2	Toxicidad renal
<b>6</b>	<b>REACCIONES ADVERSAS</b>	
	6.1	Experiencia en estudios clínicos
	6.2	Inmunogenicidad
<b>8</b>	<b>USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS</b>	
	8.1	Embarazo
	8.2	Lactancia
	8.4	Uso pediátrico
	8.5	Uso en pacientes geriátricos
<b>11</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>	
<b>12</b>	<b>FARMACOLOGÍA CLÍNICA</b>	
	12.1	Mecanismo de acción
	12.2	Farmacodinámica
	12.3	Farmacocinética
<b>13</b>	<b>TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA</b>	
	13.1	Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
<b>14</b>	<b>ESTUDIOS CLÍNICOS</b>	
	14.1	Estudio clínico en AME infantil
<b>16</b>	<b>CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN</b>	
	16.1	Cómo se suministra
	16.2	Almacenamiento y manipulación
<b>17</b>	<b>INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA LOS PACIENTES</b>	

\* Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.

This is a courtesy Spanish translation. For prescribing decisions, please refer to official approved labeling. Esta es una traducción al español de cortesía. En caso de decisiones relativas a la prescripción, consulte la ficha técnica oficial aprobada.

# INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

## 1 INDICACIONES Y USO

SPINRAZA está indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME) en pacientes pediátricos y adultos.

## 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Información de dosificación

SPINRAZA se administra por vía intratecal por, o bajo la dirección de, profesionales de atención médica con experiencia en la realización de punciones lumbares.

#### Dosis recomendada

La dosis recomendada es 12 mg (5 ml) por cada administración.

Iniciar el tratamiento con SPINRAZA con 4 dosis de carga. Las primeras tres dosis de carga se deben administrar a intervalos de 14 días. La 4<sup>ta</sup> dosis de carga se debe administrar 30 días después de la 3<sup>ra</sup> dosis. A partir de entonces, se debe administrar una dosis de mantenimiento una vez cada 4 meses.

#### Dosis omitida

Si se demora u omite una dosis de carga, administrar SPINRAZA lo antes posible, con al menos 14 días entre cada dosis y continuar la dosificación según se recetó. Si se demora u omite una dosis de mantenimiento, administrar SPINRAZA lo antes posible y continuar con la dosificación cada 4 meses.

### 2.2 Instrucciones importantes de preparación y administración

SPINRAZA es exclusivamente para uso intratecal.

Preparar y usar SPINRAZA de acuerdo con los pasos siguientes utilizando una técnica aséptica. Cada vial es exclusivamente para una sola dosis.

#### Preparación

- Almacenar SPINRAZA en la caja en el refrigerador hasta el momento de usar.
- Dejar que el vial de SPINRAZA se caliente hasta alcanzar la temperatura ambiente (25 °C/77 °F) antes de la administración. No utilizar fuentes de calor externas.
- Inspeccionar el vial de SPINRAZA para detectar material particulado y descoloración antes de la administración. No administrar SPINRAZA si se observan partículas o si el líquido en el vial está descolorido.
- Retirar 12 mg (5 ml) de SPINRAZA del vial de dosis única a una jeringa y desechar el contenido sin usar del vial.
- Administrar SPINRAZA dentro de las 4 horas después de retirarla del vial.

## Administración

- Considerar sedación, según lo indique la condición clínica del paciente.
- Considerar ultrasonido u otras técnicas de imágenes para guiar la administración intratecal de SPINRAZA, especialmente en pacientes más jóvenes.
- Antes de la administración, extraer 5 ml de líquido cefalorraquídeo.
- Administrar SPINRAZA como inyección intratecal en bolo a lo largo de 1 a 3 minutos con una aguja de anestesia espinal [ver *Dosificación y administración (2.1)*]. No administrar SPINRAZA en áreas de la piel donde haya signos de infección o inflamación.

### **2.3 Pruebas de laboratorio y monitoreo para evaluar la seguridad**

Realizar las pruebas de laboratorio siguientes antes del inicio del tratamiento y antes de cada dosis de SPINRAZA y según sea clínicamente necesario [ver *Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*]:

- Recuento plaquetario
- Tiempo de protrombina; tiempo de tromboplastina parcial activada
- Análisis de detección cuantitativa de proteínas en orina

## **3 TIPOS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**

Inyección: 12 mg/5 ml (2.4 mg/ml) de nusinersén como solución clara e incolora en un vial de dosis única.

## **4 CONTRAINDICACIONES**

Ninguna.

## **5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **5.1 Trombocitopenia y anomalías de la coagulación**

Se han observado anomalías de la coagulación y trombocitopenia, incluida trombocitopenia grave aguda, después de la administración de algunos oligonucleótidos antisentido.

En un estudio clínico, 6 de 56 (11 %) de pacientes tratados con SPINRAZA con niveles plaquetarios normales o por encima de lo normal al inicio desarrollaron un nivel de plaquetas por debajo del límite inferior del rango normal, en comparación con 0 de 28 pacientes de control por simulación. Ningún paciente tuvo un recuento plaquetario inferior a 50,000 células por microlitro en este estudio y ninguno desarrolló un recuento plaquetario bajo sostenido, a pesar de la exposición continuada al fármaco.

Debido al riesgo de trombocitopenia y anomalías de la coagulación por SPINRAZA, los pacientes pueden estar en mayor riesgo de sufrir complicaciones de sangrado.

Realizar un recuento plaquetario y un análisis de laboratorio de coagulación antes del inicio del tratamiento y antes de cada administración de SPINRAZA y según se necesite clínicamente.

## 5.2 Toxicidad renal

Se ha observado toxicidad renal, incluida una glomerulonefritis potencialmente mortal, después de la administración de algunos oligonucleótidos antisentido.

SPINRAZA está presente en, y es excretado por el riñón [*ver Farmacología clínica (12.3)*]. En un estudio clínico (tiempo medio de exposición al tratamiento de 7 meses), 17 de 51 (33 %) pacientes tratados con SPINRAZA tuvieron proteínas en orina elevadas, en comparación con 5 de 25 (20 %) pacientes en un control por simulación. En un grupo de pacientes con AME de manifestación tardía (tiempo medio de exposición al tratamiento de 34 meses), 36 de 52 pacientes (69 %) tuvieron proteínas en orina elevadas. En estos estudios no se observaron elevaciones en la creatinina o la cistatina C séricas. Realizar un análisis cuantitativo de proteína en una muestra de orina espontánea (preferiblemente con una muestra de la primera orina de la mañana) antes del inicio del tratamiento y antes de cada dosis de SPINRAZA. Para concentraciones de proteínas en orina mayores de 0.2 g/l, considerar repetir el análisis y realizar más evaluaciones.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen de manera detallada en otras secciones de la información de prescripción:

- Trombocitopenia y anomalías de la coagulación [*ver Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Toxicidad renal [*ver Advertencias y precauciones (5.2)*]

### 6.1 Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy variadas, los índices de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de SPINRAZA no pueden compararse de manera directa con los índices observados en estudios clínicos de otros fármacos, y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a SPINRAZA en 173 pacientes (50 % hombres, 82 % caucásicos), incluidos 120 expuestos durante al menos 6 meses y 83 expuestos durante al menos 1 año. Se estudió la seguridad de SPINRAZA en infantes con AME sintomática, aproximadamente de 1 a 8 meses de edad al momento de la entrada en el estudio; en un estudio controlado por simulación (n=80 para SPINRAZA, n=41 para el control); en estudios abiertos en infantes presintomáticos y sintomáticos (n=37) , y en estudios abiertos en pacientes con manifestación tardía de la enfermedad (n=56, de 2 a 15 años de edad al momento de la entrada en el estudio). En el estudio controlado en infantes sintomáticos, 41 pacientes fueron expuestos por al menos 6 meses y 19 pacientes fueron expuestos por al menos 12 meses.

En el estudio controlado, las características de la enfermedad al inicio del estudio fueron en gran medida similares en los pacientes tratados con SPINRAZA y los pacientes en el control por simulación, con la excepción de que los pacientes tratados con SPINRAZA en el inicio tuvieron un porcentaje mayor en comparación con los pacientes en el control por simulación de respiración paradójica (89 % frente a 66 %), neumonía o síntomas respiratorios (35 % frente a 22 %), dificultades para deglutir o alimentarse (51 % frente a 29 %) y el requerimiento de asistencia respiratoria (26 % frente a 15 %).

En el estudio controlado, las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en al menos el 20 % de los pacientes tratados con SPINRAZA y que ocurrieron al menos un 5 % más frecuentemente que en los pacientes de control fueron infección de la vía respiratoria inferior, infección de la vía respiratoria superior y estreñimiento. Las reacciones adversas graves de atelectasia fueron más frecuentes en pacientes tratados con SPINRAZA (14 %) que en pacientes de control (5 %). Como los pacientes en el estudio controlado eran infantes, en este estudio no se pudieron evaluar reacciones adversas que son reportadas verbalmente.

**Tabla 1. Reacciones adversas que ocurrieron en al menos 5 % de los pacientes tratados con SPINRAZA y que ocurrieron al menos 5 % más frecuentemente o al menos 2 veces tan frecuentemente que en pacientes de control en el estudio controlado en infantes con AME sintomática**

Reacciones adversas	SPINRAZA 12 mg <sup>1</sup> N=80 %	Control por simulación N=41 %
Infección de la vía respiratoria inferior <sup>2</sup>	43	29
Infección de la vía respiratoria superior <sup>3</sup>	39	34
Estreñimiento	30	22
Dentición	14	7
Congestión de las vías respiratorias superiores	6	2
Aspiración	5	2
Otitis	5	2
Escoliosis	5	2

<sup>1</sup> Cuatro dosis de carga seguidas por 12 mg (5 ml) una vez cada 4 meses.

<sup>2</sup> Incluye neumonía, bronquiolitis, neumonía viral, bronquiolitis por el virus sincicial respiratorio, infección de las vías respiratorias inferiores, neumonía bacteriana, bronquitis, bronquitis viral, neumonía por moraxella, neumonía por el virus parainfluenza, infección viral de las vías respiratorias inferiores, infección pulmonar, neumonía por influenza, neumonía por pseudomonas, neumonía por el virus sincicial respiratorio.

<sup>3</sup> Incluye infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, rinitis, faringitis o traqueítis.

En un estudio clínico abierto en infantes con AME sintomática, se reportó hiponatremia grave en un paciente tratado con SPINRAZA que requirió suplemento de sal por 14 meses.

Casos de erupción cutánea se informaron en pacientes tratados con SPINRAZA. Un paciente, 8 meses después de iniciar el tratamiento con SPINRAZA, desarrolló lesiones maculares rojas indoloras en el antebrazo, la pierna y el pie a lo largo de un período de 8 semanas. Las lesiones se ulceraron y formaron costras en el término de 4 semanas y resolvieron a lo largo de varios meses. Un segundo paciente desarrolló lesiones maculares rojas en la mejilla y la mano diez meses después de comenzar el tratamiento con SPINRAZA, que resolvieron a lo largo de 3

meses. Ambos casos continuaron recibiendo SPINRAZA y tuvieron una resolución espontánea de la erupción.

SPINRAZA puede causar una reducción en el crecimiento de infantes cuando se mide la estatura, cuando se administra a infantes, según lo sugieren las observaciones del estudio controlado. Se desconoce si algún efecto de SPINRAZA sobre el crecimiento sería reversible al interrumpirse el tratamiento.

Los eventos adversos más frecuentes en los estudios abiertos en pacientes con AME de manifestación tardía fueron dolor de cabeza (50 %), dolor de espalda (41 %) y síndrome pospunción lumbar (41 %). La mayoría de estos eventos ocurrieron dentro de los 5 días después de la punción lumbar. Otros eventos adversos en estos pacientes fueron consistentes con las reacciones adversas observadas en el estudio controlado.

## **6.2 Inmunogenicidad**

Se determinó la respuesta inmunogénica a nusinersén en 126 pacientes con muestras de plasma obtenidas al inicio y con posterioridad al inicio evaluadas para detectar anticuerpos contra el fármaco (Anti- drug antibodies, ADA). Cinco pacientes (4 %) desarrollaron ADA emergentes del tratamiento, de los cuales 3 fueron transitorios y 2 fueron considerados persistentes. Los datos para evaluar un efecto de los ADA sobre la respuesta clínica, los eventos adversos o el perfil farmacocinético de nusinersén son insuficientes.

La detección de la formación de anticuerpos depende significativamente de la sensibilidad y la especificidad del análisis. Además, la incidencia observada de la positividad de los anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un análisis puede verse influenciada por varios factores, entre los que se incluye la metodología de análisis, manipulación de las muestras, el momento de la obtención de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra SPINRAZA en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o contra otros productos puede ser engañosa.

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

#### Resumen de riesgos

No hay datos adecuados sobre el riesgo para el desarrollo asociado con el uso de SPINRAZA en embarazadas. No se observaron efectos adversos en el desarrollo embrionario en estudios de animales en los que se administró nusinersén por inyección subcutánea a ratones y conejos durante el embarazo (*ver Datos*).

En la población general de los EE. UU, el riesgo inicial estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 a 4 % y de 15 a 20 %, respectivamente. Se desconoce el riesgo inicial de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada.

## Datos

### *Datos en animales*

Cuando se administró nusinersén (0, 3, 10 o 25 mg/kg) por vía subcutánea a ratones macho y hembra día por medio antes y durante el apareamiento y se continuó la administración a hembras durante toda la organogénesis, no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal. La administración subcutánea de nusinersén con un día de por medio (0, 6, 12.6 o 25 mg/kg) a conejas preñadas durante toda la organogénesis no produjo evidencia de toxicidad del desarrollo embriofetal.

## **8.2 Lactancia**

### Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de nusinersén en la leche humana, los efectos sobre el lactante o los efectos del fármaco sobre la producción de leche. Deben considerarse los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia junto con la necesidad clínica de SPINRAZA de la madre y todo efecto adverso posible de SPINRAZA o de la condición materna subyacente sobre el lactante.

## **8.4 Uso pediátrico**

Se han establecido la seguridad y la efectividad de SPINRAZA en pacientes pediátricos desde recién nacidos hasta los 17 años [*ver Estudios clínicos (14.1)*].

### Datos de toxicidad en animales jóvenes

En estudios de toxicidad intratecal en primates jóvenes, la administración de nusinersén (0, 0.3, 1 o 3 mg/dosis durante 14 semanas y 0, 0.3, 1 o 4 mg/dosis durante 53 semanas) resultó en histopatología cerebral (vacuolación neuronal y necrosis/desecho celular en el hipocampo) con las dosis media y alta, y déficits agudos, transitorios, en los reflejos espinales inferiores con la dosis alta en cada estudio. Además, se observaron posibles deficiencias de conducción nerviosa en una prueba de aprendizaje y memoria con la dosis alta en el estudio de 53 semanas en primates. La dosis sin efecto para neurohistopatología en primates (0.3 mg/dosis) es aproximadamente equivalente a la dosis en seres humanos cuando se calcula sobre una base anual y se la corrige para la diferencia por especies en el volumen de LCR.

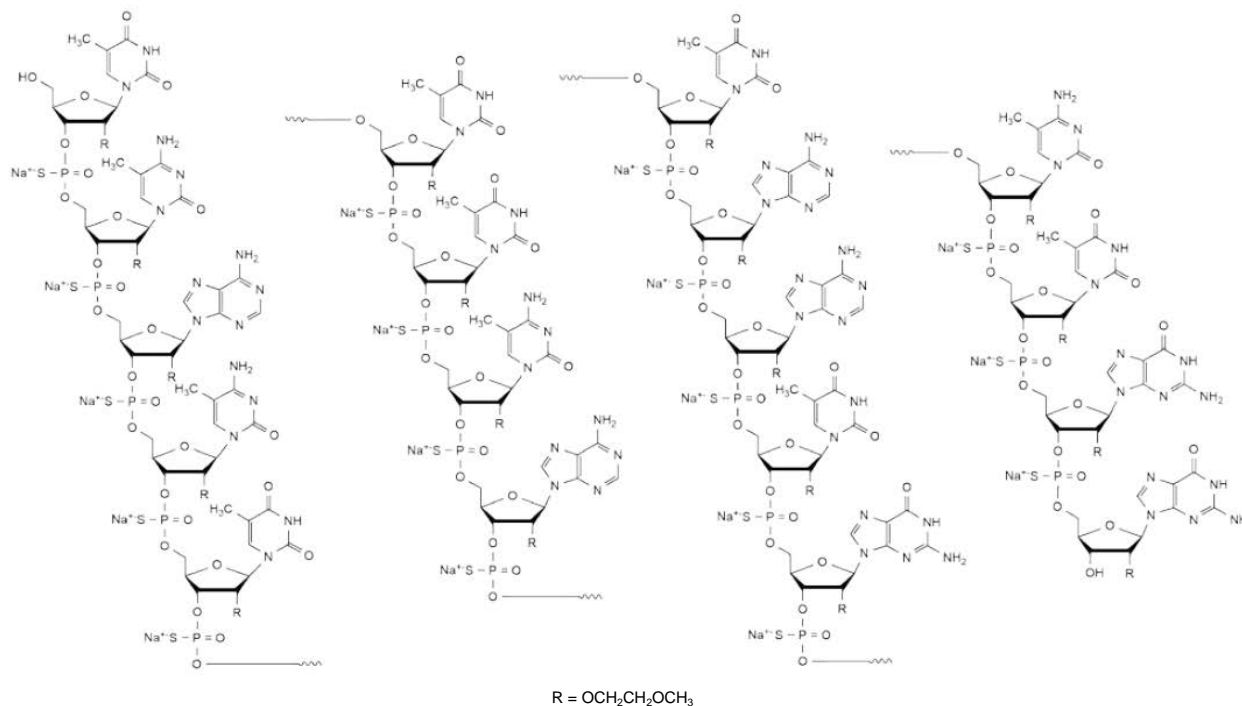
## **8.5 Uso en pacientes geriátricos**

La AME es principalmente una enfermedad de niños y adultos jóvenes; por consiguiente, no hay experiencia en pacientes geriátricos con SPINRAZA.

## **11 DESCRIPCIÓN**

SPINRAZA contiene nusinersén, que es un oligonucleótido antisentido modificado, donde los grupos 2'-hidroxi de los anillos de ribofuranosilo son reemplazados por grupos 2'-O-2-

metoxietilo y los enlaces de fosfato son reemplazados con enlaces de fosforotioato. Nusinersén se une a una secuencia específica en el intrón contiguo al exón 7 en el producto de transcripción de *SMN2*. La fórmula estructural es:



SPINRAZA se suministra como una solución estéril, libre de conservantes e incolora para uso intratecal en un vial de vidrio de dosis única. Cada 1 ml de solución contiene 2.4 mg de nusinersén (equivalente a 2.53 mg de sal sódica de nusinersén). Cada 1 ml contiene cloruro de calcio dihidratado (0.21 mg) USP, cloruro de magnesio hexahidratado (0.16 mg) USP, cloruro de potasio (0.22 mg) USP, cloruro de sodio (8.77 mg) USP, fosfato sódico dibásico anhidro (0.10 mg) USP, fosfato sódico monobásico dihidratado (0.05 mg) USP, y agua para inyección USP. El producto puede contener ácido clorhídrico o hidróxido de sodio para ajustar el pH. El pH es ~7.2.

La fórmula molecular de SPINRAZA es C<sub>234</sub>H<sub>323</sub>N<sub>61</sub>O<sub>128</sub>P<sub>17</sub>S<sub>17</sub>Na<sub>17</sub> y el peso molecular es 7501.0 daltons.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

SPINRAZA es un oligonucleótido antisentido (Antisense oligonucleotide, ASO) diseñado para tratar la AME causada por mutaciones en el cromosoma 5q que llevan a una deficiencia de la proteína SMN. Mediante el uso de análisis *in vitro* y estudios en modelos animales transgénicos de AME, SPINRAZA demostró un aumento en la inclusión del exón 7 del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de *SMN2* y un aumento en la proteína SMN de longitud completa.



## 12.2 Farmacodinámica

Muestras de autopsias de pacientes (n=3) tuvieron niveles más altos ácido ribonucleico mensajero (ARNm de SMN2) con exón 7 en la médula espinal torácica en comparación con infantes con AME no tratados.

### Electrofisiología cardíaca

En 121 pacientes con atrofia muscular espinal que recibieron SPINRAZA o control por simulación, se observaron valores de QTcF >500 ms y cambios de >60 ms de los valores iniciales en el 5 % de los pacientes que recibían SPINRAZA. En comparación con el control por simulación en los pacientes tratados con SPINRAZA, no hubo aumentos en la incidencia de reacciones adversas cardíacas asociadas con la repolarización ventricular tardía.

## 12.3 Farmacocinética

### Absorción

La inyección intratecal de SPINRAZA en el líquido cefalorraquídeo (LCR) permite que nusinersén se distribuya desde el LCR a los tejidos diana del sistema nervioso central (SNC). Tras la administración intratecal, las concentraciones plasmáticas mínimas de nusinersén fueron relativamente bajas, en comparación con la concentración mínima en el LCR. La mediana de los valores de la  $T_{m\acute{a}x}$  plasmática variaron entre 1.7 y 6.0 horas. La media de los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC plasmáticos aumentaron aproximadamente en proporción a la dosis hasta una dosis de 12 mg.

### Distribución

Los datos de autopsia de los pacientes (n=3) mostraron que SPINRAZA administrado intratecalmente se distribuyó dentro del SNC y los tejidos periféricos, como el músculo esquelético, el hígado y el riñón.

### Eliminación

#### *Metabolismo*

Nusinersén se metaboliza a través de la hidrólisis mediada por la exonucleasa (3' - y 5') y no es un sustrato para, ni un inhibidor o inductor de las enzimas del citocromo 450 (CYP450).

#### *Excreción*

Se estima que la vida media de eliminación terminal es de 135 a 177 días en el LCR y de 63 a 87 días en el plasma. La vía de eliminación primaria para nusinersén y sus metabolitos de cadena corta es probablemente a través de la excreción urinaria. A las 24 horas, solo el 0.5 % de la dosis administrada se recuperó en la orina.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

#### Carcinogénesis

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de nusinersén.

## Mutagénesis

Nusinersén no demostró evidencia de genotoxicidad en análisis in vitro (aberración cromosómica y de Ames en células del ovario de hámster chino [Chinese Hamster Ovary, CHO]) e in vivo (micronúcleo de ratón).

## Deterioro de la fertilidad

Cuando se administró nusinersén (0, 3, 10 o 25 mg/kg) por vía subcutánea a ratones cada otro día antes y durante el apareamiento y se continuó la administración a hembras durante toda la organogénesis, no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad de machos o la de hembras.

# 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de SPINRAZA se demostró en un estudio clínico controlado por simulación, a doble ciego, en pacientes con AME infantil sintomáticos y fue respaldada por estudios clínicos abiertos llevados a cabo en pacientes con AME presintomáticos y sintomáticos.

## 14.1 Ensayo clínico en AME infantil

Este estudio fue multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por simulación, en 121 infantes sintomáticos  $\leq 7$  meses de edad en el momento de la primera dosis, diagnosticados con AME (aparición de los síntomas antes de los 6 meses de edad). Los pacientes fueron randomizados 2:1 para recibir SPINRAZA o una inyección simulada.

Se realizó un análisis de eficacia provisorio planificado en función de los pacientes que murieron, se retiraron o completaron al menos 183 días del tratamiento. De los 82 pacientes incluidos en el análisis provisorio, el 44 % eran de sexo masculino y el 56 % eran de sexo femenino. La edad en el primer tratamiento varió desde 30 a 262 días (mediana 181). Ochenta y siete (87 %) de los sujetos eran caucásicos, el 2 % eran negros y el 4 % eran asiáticos. La duración del tratamiento varió de 6 a 442 días (mediana 261 días). Las características demográficas iniciales estaban equilibradas entre los grupos de SPINRAZA y de control, con excepción de la edad en el primer tratamiento (mediana de edad 175 frente a 206 días, respectivamente). Los grupos de SPINRAZA y de control estaban equilibrados con respecto a la edad gestacional, el peso al nacer, la duración de la enfermedad y la cantidad de copias de SMN2 (2 copias en el 98 % de los sujetos en ambos grupos). La mediana de la duración de la enfermedad fue de 14 semanas. Hubo cierto desequilibrio en la edad de aparición de los síntomas, donde el 88 % de los sujetos en el grupo de SPINRAZA y el 77 % en el grupo de control presentaron síntomas en el término de las primeras 12 semanas de vida.

El criterio de valoración primario evaluado en el momento del análisis provisorio fue la proporción de quienes respondieron: pacientes con una mejora en los hitos motores de acuerdo con la Sección 2 del Examen Neurológico Infantil de Hammersmith (Hammersmith Infant Neurologic Exam, HINE). Este criterio de valoración evalúa siete áreas distintas de desarrollo de hitos motores, con un puntaje máximo entre 2 y 4 puntos para cada uno, dependiendo del hito, y un puntaje máximo total de 26. Se definió como respondedor al tratamiento como todo paciente con al menos un aumento de 2 puntos (o un puntaje máximo de 4) en la capacidad de patear (coherente con una mejora de por lo menos 2 hitos), o al menos un aumento de 1 punto en los hitos motores de control de la cabeza, rodar, sentarse, gatear, ponerse de pie o caminar (coherente con una mejora de por lo menos 1 hito). Para ser clasificado como respondedor, los pacientes tenían que mostrar una mejora en más categorías de hitos motores que empeoramiento.

De los 82 pacientes que fueron elegibles para el análisis provisorio, un porcentaje mayor estadísticamente significativo de pacientes alcanzó una respuesta a un hito motor en el grupo de SPINRAZA en comparación con el grupo de control por simulación (ver Tabla 2). La Figura 1 es una imagen descriptiva de la distribución del cambio neto desde el inicio en el puntaje total de hitos motores para la Sección 2 del HINE.

Si bien no está controlado estadísticamente para comparaciones múltiples en el análisis provisorio, el estudio también evaluó los efectos del tratamiento sobre La Prueba de trastornos neuromusculares en infantes del Children’s Hospital of Philadelphia (Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, CHOP-INTEND), que es una evaluación de las habilidades motoras en pacientes con AME infantil. En la Tabla 2 se muestran los resultados de CHOP-INTEND.

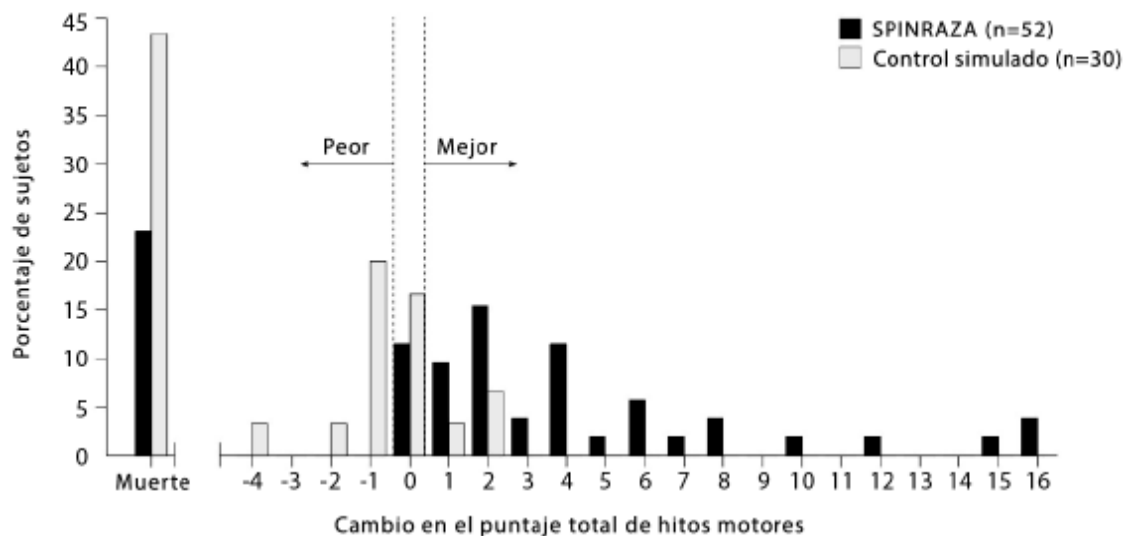
**Tabla 2. Respuesta a los hitos motores y resultados CHOP-INTEND**

Criterio de valoración	Pacientes tratados con SPINRAZA (n=52) <sup>1</sup>	Pacientes con control por simulación (n=30) <sup>1</sup>
<b>Hito motor (Sección 2 de HINE)</b>		
Logro de una respuesta a un hito motor	21 (40%) p<0.0001	0 (0%)
<b>Mejora en CHOP-INTEND desde el inicio<sup>2</sup></b>		
Al menos 4 puntos	33 (63%)	1 (3%)
<b>Agravamiento del CHOP-INTEND desde el inicio<sup>2</sup></b>		
Al menos 4 puntos	2 (4%)	12 (40%)

<sup>1</sup>Los análisis incluyeron todos los sujetos que estaban vivos con la oportunidad de al menos una evaluación a los 6 meses (Día 183) y todos los sujetos que murieron o se retiraron del estudio al momento del análisis provisorio.

<sup>2</sup>No controlado estadísticamente para comparaciones múltiples en el análisis provisorio.

**Figura 1. Cambio neto desde el inicio en el puntaje total de hitos motores (HINE) por porcentaje de sujetos en el grupo de eficacia provisorio\***



\* Para sujetos que estaban vivos y seguían en el estudio, el cambio en el puntaje total de hitos motores se calculó el día más tarde del Día 183, Día 302 o Día 394.

Los resultados del estudio controlado en pacientes con AME infantil fueron respaldados por estudios abiertos no controlados realizados en pacientes con AME sintomáticos cuyas edades variaron entre 30 días y 15 años al momento de la primera dosis, y en pacientes presintomáticos cuyas edades variaron entre 8 y 42 días al momento de la primera dosis. Los pacientes en estos estudios tenían o era probable que desarrollaran AME tipo 1, tipo 2 o tipo 3. Algunos pacientes alcanzaron hitos como la capacidad de sentarse sin ayuda, ponerse de pie o caminar cuando no se esperaba que lo hicieran, mantuvieron los hitos a edades a las que se esperaba los perdieran y sobrevivieron a edades inesperadas, considerando la cantidad de copias del gen SMN2 de los pacientes inscritos en los estudios.

Los hallazgos generales del estudio controlado en la AME infantil y los estudios abiertos no controlados respaldan la efectividad de SPINRAZA en los diferentes pacientes con AME y parecen respaldar el inicio temprano del tratamiento con SPINRAZA.

## **16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

### **16.1 Cómo se suministra**

SPINRAZA inyección es una solución estéril, clara e incolora suministrada como una solución de 12 mg/5 ml (2.4 mg/ml) en un vial de vidrio de dosis única sin conservantes. El NDC es 64406-058-01.

### **16.2 Almacenamiento y manipulación**

Almacenar en un refrigerador entre 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) en la caja original para proteger contra la luz. No congelar.

Se debe proteger a SPINRAZA contra la luz y mantenerlo en su caja original hasta el momento del uso.

Si no se dispone de refrigeración, SPINRAZA puede ser almacenado en su caja original, protegido contra la luz a o por debajo de 30 °C (86 °F) por hasta 14 días.

Antes de la administración, los viales sin abrir de SPINRAZA se pueden retirar del refrigerador y retornarlo al mismo, de ser necesario. Si se lo retira de la caja original, el tiempo total combinado fuera de refrigeración no debe exceder 30 horas a una temperatura que no excede los 25 °C (77 °F).

## **17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA LOS PACIENTES**

### Trombocitopenia y anomalías de la coagulación

Informe a pacientes y cuidadores que SPINRAZA podría aumentar el riesgo de sangrado.

Informe a pacientes y cuidadores de la importancia de obtener análisis de sangre de laboratorio al

inicio y antes de cada dosis para monitorear los signos de una mayor posibilidad de sangrado. Instruya a los pacientes y cuidadores que busquen atención médica si se produce un sangrado inesperado [*ver Advertencias y precauciones (5.1)*].

Toxicidad renal

Informe a pacientes y cuidadores que SPINRAZA podría causar toxicidad renal. Informe a pacientes y cuidadores de la importancia de obtener análisis de orina al inicio y antes de cada dosis para monitorear signos de posible toxicidad renal [*ver Advertencias y precauciones (5.2)*].

Fabricado para:

Biogen Inc.

Cambridge, MA 02142

SPINRAZA es una marca comercial de Biogen.

© 2016 Biogen