

## ASPECTOS DESTACADOS SOBRE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para el uso seguro y eficaz de SPINRAZA®. Consulte la Información de prescripción completa de SPINRAZA.

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

### CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Dosificación y Forma de Administración (2.2)	5/2018
Advertencias y Precauciones (5.1, 5.2)	5/2018

### INDICACIONES Y USO

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

### DOSIFICACIÓN Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

SPINRAZA se administra por vía intratecal (2.1)

#### Información sobre la Dosificación (2.1)

- La dosis recomendada es de 12 mg (5 ml) por administración
- El tratamiento con SPINRAZA se debe iniciar con 4 dosis de carga; las primeras tres dosis de carga se deben administrar en intervalos de 14 días; la cuarta dosis de carga se debe administrar 30 días después de la tercera dosis. A partir de entonces, se debe administrar una dosis de mantenimiento una vez cada 4 meses.

#### Instrucciones Importantes para Preparación y Administración (2.2)

- Permita que alcance temperatura ambiente antes de su administración
- Una vez extraída la solución del vial, administrar en un plazo de 4 horas
- Antes de su administración, extraiga 5 ml de líquido cefalorraquídeo
- Administrar como inyección en bolo intratecal durante 1 a 3 minutos

#### Pruebas de Laboratorio y Monitoreo para Evaluar su Seguridad (2.3)

- Al iniciar el tratamiento y antes de cada dosis, obtenga un recuento de plaquetas, pruebas de laboratorio de coagulación y análisis cuantitativos de detección de proteína en la orina.

### FORMULACIONES 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 en la Coagulación:* Aumento del riesgo de complicaciones de sangrado; se requieren análisis al inicio del tratamiento y antes de cada dosis, y según sea clínicamente necesario (5.1, 2.3)
- *Toxicidad renal:* Se recomienda realizar un análisis para la detección cuantitativa de proteína en la orina al iniciar el tratamiento, 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 pertenecientes al grupo de control, fueron:

- Infección de las vías respiratorias inferiores y estreñimiento en pacientes con AME de inicio infantil (6.1)
- Pirexia, dolor de cabeza, vómitos y dolor de espalda en pacientes con AME de inicio tardío (6.1)

**Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Biogen al 1-844-477-4672 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o visite [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

**Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES.**

Revisado: 5/2018

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\*

### 1 INDICACIONES Y USO

### 2 DOSIFICACIÓN Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información sobre la Dosificación
- 2.2 Instrucciones Importantes para Preparación y Administración
- 2.3 Pruebas de Laboratorio y Monitoreo para Evaluar su Seguridad

### 3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Trombocitopenia y Anomalías en la Coagulación
- 5.2 Toxicidad Renal

### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos
- 6.2 Immunogenicidad
- 6.3 Experiencia Poscomercialización

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECIALES

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso Pediátrico
- 8.5 Uso Geriátrico

### 11 DESCRIPCIÓN

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de Acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Disminución de la Fertilidad

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 AME de Inicio Infantil
- 14.2 AME de Inicio Tardío
- 14.3 AME Presintomático

### 16 FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

- 16.1 Forma de Suministro
- 16.2 Almacenamiento y Manejo

### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

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

# 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 FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Información sobre la Dosificación

SPINRAZA se administra por vía intratecal. El tratamiento debe ser administrado por, o bajo la supervisión de, profesionales de la atención médica con experiencia en la realización de punciones lumbares.

#### Dosificación Recomendada

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

El tratamiento con SPINRAZA se debe iniciar con 4 dosis de carga. Las primeras tres dosis de carga se deben administrar en intervalos de 14 días. La cuarta dosis de carga se debe administrar 30 días después de la tercera dosis. A partir de entonces, se debe administrar una dosis de mantenimiento una vez cada 4 meses.

#### Dosis Olvidadas

Si se retrasa o se olvida una dosis de carga, se debe administrar SPINRAZA lo antes posible, dejando al menos 14 días entre dosis, y continuar la administración a la frecuencia prescrita. Si se retrasa o se olvida una dosis de mantenimiento, se debe administrar SPINRAZA lo antes posible y continuar la administración de la dosis cada 4 meses.

### 2.2 Instrucciones Importantes para Preparación y Administración

SPINRAZA es para uso intratecal únicamente.

Siga los siguientes pasos utilizando una técnica aséptica, al preparar y utilizar SPINRAZA. Cada vial se debe utilizar una sola vez únicamente.

#### Preparación

- Guarde SPINRAZA en su caja original dentro del refrigerador hasta que sea el momento de su uso.
- Permita que el vial de SPINRAZA alcance temperatura ambiente (25°C/77°F) antes de su administración. No utilice fuentes de calor externas.
- Inspeccione visualmente el vial de SPINRAZA para detectar partículas y decoloración antes de su administración. En caso de observar partículas y/o que el líquido del vial no sea transparente e incoloro, no administre SPINRAZA. No es necesario utilizar filtros externos.

- Extraiga 12 mg (5 ml) de SPINRAZA del vial de dosis única con una jeringa, y deseche el contenido sin usar del vial.
- Una vez extraída la solución del vial, administrar en un plazo de 4 horas.

### Administración

- Deberá considerarse la opción de sedar al paciente, según lo indique su situación clínica.
- Deberá considerarse el uso de una ecografía u otras técnicas de imagen para guiar la administración intratecal de SPINRAZA, especialmente en pacientes más jóvenes.
- Antes de su administración, extraiga 5 ml de líquido cefalorraquídeo.
- Administre SPINRAZA en inyección en bolo intratecal durante 1 a 3 minutos, utilizando una aguja de anestesia raquídea [*consulte Dosificación y Administración (2.1)*]. No se debe administrar SPINRAZA en áreas de la piel con signos de infección o inflamación [*consulte Reacciones Adversas (6.3)*].

## **2.3 Pruebas de Laboratorio y Monitoreo para Evaluar su Seguridad**

Al iniciar el tratamiento y antes de cada dosis de SPINRAZA, y según sea clínicamente necesario, realice las siguientes pruebas de laboratorio [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1, 5.2)*]:

- Recuento de plaquetas
- Tiempo de protrombina; tiempo de tromboplastina parcial activada
- Análisis para la detección cuantitativa de proteína en la orina

## **3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES**

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

## **4 CONTRAINDICACIONES**

Ninguna.

## **5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **5.1 Trombocitopenia y Anomalías en la Coagulación**

Se han observado anomalías en la coagulación y trombocitopenia, incluso trombocitopenia grave aguda, tras la administración de algunos oligonucleótidos antisentido.

En los estudios de control simulados para pacientes con AME de inicio infantil y de inicio tardío, 24 de 146 (16%) pacientes tratados con SPINRAZA con conteo de plaquetas alto, normal o

desconocido al inicio del estudio desarrollaron un nivel de plaquetas por debajo del límite inferior de lo normal, en comparación con 10 de 72 (14%) pacientes del grupo de control simulado.

En el estudio de control simulado en pacientes con AME de inicio tardío (Estudio 2), dos pacientes tratados con SPINRAZA desarrollaron conteos de plaquetas de menos de 50,000 células por microlitro, con el nivel más bajo de 10,000 células por microlitro registrado el día 28 del estudio.

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

Realice un recuento de plaquetas y un análisis de laboratorio de coagulación al iniciar el tratamiento y antes de cada administración de SPINRAZA, y según sea clínicamente necesario.

## **5.2 Toxicidad renal**

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

SPINRAZA está presente en y se excreta por los riñones [*consulte Farmacología Clínica (12.3)*]. En los estudios de control simulados para pacientes con AME de inicio infantil y de inicio tardío, 71 de 123 (58%) pacientes tratados con SPINRAZA presentaron niveles elevados de proteína en la orina, en comparación con 22 de 65 (34%) pacientes del grupo de control simulado. Se recomienda realizar un análisis de orina para controlar los niveles de proteína en orina (preferiblemente en la primera orina de la mañana) al comienzo del tratamiento, y antes de cada dosis de SPINRAZA. En caso de proteinuria mayor a 0.2 g/l, se recomienda repetir el análisis y llevar a cabo evaluaciones adicionales.

## **6 REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas graves se describen en detalle en otros lugares del etiquetado:

- Trombocitopenia y Anomalías en la Coagulación [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*]
- Toxicidad Renal [*consulte Advertencias y Precauciones (5.2)*]

### **6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de SPINRAZA no se pueden comparar directamente con los índices observados en los ensayos clínicos de otros medicamentos y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a SPINRAZA en 260 pacientes (48% hombres, 80% caucásicos), que incluyen 227 de ellos expuestos durante al menos 6 meses, y 181 de ellos expuestos durante al menos 1 año. La seguridad de SPINRAZA se estudió en lactantes presintomáticos con AME; pacientes pediátricos (aproximadamente de 3 días a 16 años

de edad al momento de la primera dosis) con AME sintomática; en un ensayo de control simulado en lactantes con AME sintomática (Estudio 1; n=80 para SPINRAZA, n=41 para el grupo de control); en un ensayo de control simulado en niños con AME sintomática (Estudio 2, n=84 para SPINRAZA, n=42 para el grupo de control); en estudios sin enmascaramiento en lactantes presintomáticos y sintomáticos (n=40); y en estudios sin enmascaramiento en pacientes con inicio tardío (n=56). En el Estudio 1, 58 pacientes fueron expuestos durante al menos 6 meses y 28 pacientes fueron expuestos durante al menos 12 meses. En el Estudio 2, 84 pacientes fueron expuestos durante al menos 6 meses y 82 pacientes fueron expuestos durante al menos 12 meses.

### Ensayo Clínico en AME de Inicio Infantil (Estudio 1)

En el Estudio 1, las características de referencia de la enfermedad fueron muy similares en los pacientes tratados con SPINRAZA y en los del grupo de control simulado, con la excepción de que los pacientes tratados con SPINRAZA al inicio presentaron un porcentaje más alto, en comparación con los pacientes del grupo de control simulado, de respiración paradójica (89% frente al 66%), neumonía o síntomas respiratorios (35% frente al 22%), dificultades de deglución o alimentación (51% frente al 29%) y necesidad de respiración asistida (26% frente al 15%).

Las reacciones adversas más comunes que se produjeron en al menos el 20% de los pacientes tratados con SPINRAZA y ocurrieron por lo menos un 5% más frecuentemente que en los pacientes del grupo de control fueron estreñimiento e infección de las vías respiratorias inferiores. Las reacciones adversas graves de atelectasia fueron más frecuentes en los pacientes tratados con SPINRAZA (18%) que en los pacientes del grupo de control (10%). Debido a que los pacientes en el Estudio 1 eran lactantes, las reacciones adversas que se notifican verbalmente no pudieron evaluarse en este estudio.

**Tabla 1. Reacciones Adversas que ocurrieron en por lo menos el 5% de los pacientes tratados con SPINRAZA y que ocurrieron por lo menos un 5% más frecuentemente o al menos 2 veces más frecuentemente que en los pacientes del grupo de control con AME de inicio infantil (Estudio 1)**

Reacciones Adversas	SPINRAZA 12 mg <sup>1</sup> N = 80 %	Control de Procedimiento Simulado N = 41 %
Infección de las vías respiratorias inferiores <sup>2</sup>	55	37
Estreñimiento	35	22
Dentición	18	7
Infección del tracto urinario	9	0

Congestión de las vías respiratorias superiores	8	2
Otitis	6	2
Flatulencias	5	2
Pérdida de peso	5	2

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

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

En un estudio clínico sin enmascaramiento en lactantes con AME sintomática, se informó de un caso de hiponatremia grave en un paciente tratado con SPINRAZA que requirió suplementación con sal durante 14 meses.

Se notificaron casos de sarpullido en pacientes tratados con SPINRAZA. Un paciente, 8 meses después de comenzar el tratamiento con SPINRAZA, desarrolló lesiones rojas maculares sin dolor en el antebrazo, la pierna y el pie durante un período de 8 semanas. Las lesiones se ulceraron y formaron costras dentro de un período de 4 semanas, y se resolvieron a lo largo de varios meses. Un segundo paciente desarrolló lesiones rojas maculares de piel en la mejilla y la mano diez meses después de haber iniciado el tratamiento con SPINRAZA, las cuales se resolvieron a lo largo de 3 meses. Ambos casos continuaron recibiendo el tratamiento con SPINRAZA y el sarpullido se resolvió de forma espontánea.

SPINRAZA puede causar una reducción en el crecimiento medido de la estatura cuando se administra a lactantes, según lo indicado por las observaciones del estudio de control. Se desconoce si cualquier efecto de SPINRAZA sobre el crecimiento sería reversible al interrumpir el tratamiento.

### **Ensayo Clínico en AME de Inicio Tardío (Estudio 2)**

En el Estudio 2, las características de referencia de la enfermedad fueron muy similares en los pacientes tratados con SPINRAZA y en los pacientes del grupo de control, con la excepción de la proporción de pacientes tratados con SPINRAZA que alguna vez lograron ponerse de pie sin apoyo (13% frente al 29%) o que lograron caminar con apoyo (24% frente al 33%).

Las reacciones adversas más comunes que se produjeron en al menos el 20% de los pacientes tratados con SPINRAZA y ocurrieron por lo menos un 5% más frecuentemente que en los pacientes del grupo de control fueron piroxia, dolor de cabeza, vómitos y dolor de espalda.

**Tabla 2. Reacciones Adversas que ocurrieron en por lo menos el 5% de los pacientes tratados con SPINRAZA y que ocurrieron por lo menos un 5% más frecuentemente o al menos 2 veces más frecuentemente que en los pacientes del grupo de control con AME de inicio tardío (Estudio 2)**

<b>Reacciones Adversas</b>	<b>SPINRAZA 12 mg<sup>1</sup></b> <b>N=84</b> <b>%</b>	<b>Control de Procedimiento Simulado</b> <b>N=42</b> <b>%</b>
Pirexia	43	36
Dolor de cabeza	29	7
Vómitos	29	12
Dolor de espalda	25	0
Epistaxis	7	0
Caídas	5	0
Congestión de vías respiratorias	5	2
Alergia estacional	5	2

<sup>1</sup> Dosis de carga seguidas por 12 mg (5 ml) una vez cada 6 meses.

También se han observado casos de síndrome de post punción lumbar luego de administrar SPINRAZA.

## **6.2 Inmunogenicidad**

Como sucede con todos los oligonucleótidos, existe una probabilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran parte de la sensibilidad y especificidad del análisis. Además, la incidencia de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) observada en un análisis puede estar influenciada por diversos factores, entre los que se incluyen la metodología del análisis, la manipulación de las muestras, el momento de la obtención de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de la formación de anticuerpos contra nusinersén en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o contra otros productos puede ser engañosa.

Se determinó la respuesta inmunogénica a nusinersén en 249 pacientes con muestras de plasma post basales evaluadas para anticuerpos anti medicamento (ADAs, por sus siglas en inglés). Dieciséis pacientes (6%) desarrollaron anticuerpos anti medicamento (ADAs) emergentes del

tratamiento, de los cuales 3 casos fueron transitorios, 13 se consideraron persistentes. Persistente se definió como un resultado de análisis positivo seguido de otro más de 100 días después del primer resultado del análisis positivo. Además, "persistente" también se definió como una o más muestras positivas y ninguna muestra más de 100 días después de la primera muestra positiva. Transitorio se definió como uno o más resultados positivos y no confirmados como persistentes. No hay datos suficientes como para evaluar el efecto de los anticuerpos anti medicamento (ADAs) sobre la respuesta clínica, los eventos adversos o el perfil farmacocinético de nusinersén.

### **6.3 Experiencia Poscomercialización**

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de SPINRAZA. Debido a que estas reacciones se informan de forma voluntaria a partir de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Infecciones graves (incluyendo meningitis) e hidrocefalia han ocurrido en pacientes tratados con SPINRAZA vía punción lumbar.

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECIALES**

### **8.1 Embarazo**

#### Resumen de Riesgos

No existen datos adecuados sobre los riesgos en el desarrollo asociados con el uso de SPINRAZA en mujeres embarazadas. No se observaron efectos adversos en el desarrollo embriofetal en estudios animales en los que se administró nusinersén mediante inyección subcutánea a ratones y conejos durante el embarazo (*consulte Datos*).

En la población general de EE.UU., el riesgo por antecedentes estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente. Se desconoce el riesgo por antecedentes de defectos congénitos 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 en ratones machos y hembras día por medio antes y durante el apareamiento, y luego se continuó con la administración en las hembras durante la organogénesis, no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal. La administración subcutánea de nusinersén (0, 6, 12.6 o 25 mg/kg) en conejas preñadas día por medio durante la organogénesis, no produjo ningún tipo de evidencia de toxicidad en el desarrollo embriofetal.

## 8.2 Lactancia

### Resumen de Riesgos

No existen datos sobre la presencia de nusinersén en la leche humana, los efectos sobre el bebé lactante o los efectos del fármaco sobre la producción de leche. Deben considerarse los beneficios en el desarrollo y la salud proporcionados por la lactancia, junto con la necesidad clínica de la madre de recibir un tratamiento con SPINRAZA así como los posibles efectos adversos en el bebé lactante ocasionados por SPINRAZA o por la enfermedad materna subyacente.

## 8.4 Uso Pediátrico

Se han establecido la seguridad y la eficacia de SPINRAZA en pacientes pediátricos desde recién nacidos hasta los 17 años de edad [*consulte Estudios Clínicos (14.1)*].

### Datos de Toxicidad en Animales Jóvenes

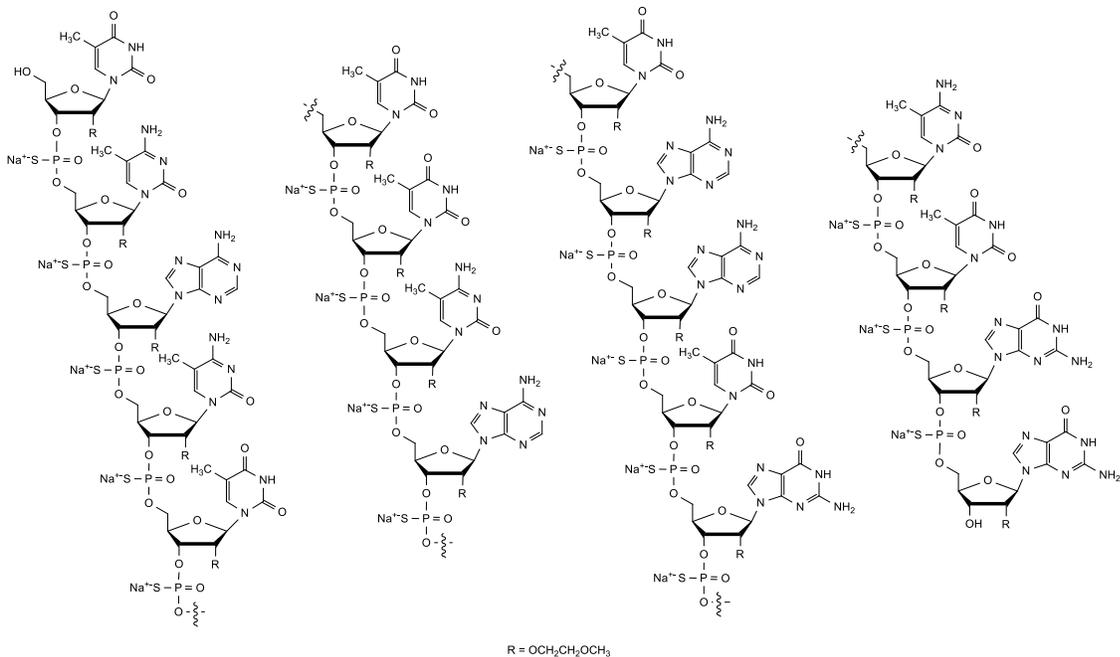
En estudios de toxicidad intratecal en monos jóvenes, la administración de nusinersén (0, 0.3, 1 o 3 mg/dosis durante 14 semanas y 0, 0.3, 1 o 4 mg/dosis durante 53 semanas) resultó en casos de histopatología cerebral (vacuolización neuronal y necrosis/desecho celular en el hipocampo) con las dosis media y alta y deficiencias agudas y transitorias en los reflejos de la parte inferior de la columna con la dosis alta en cada estudio. Además, se observaron posibles deficiencias neuroconductuales en una prueba de aprendizaje y memoria con la dosis alta en el estudio de 53 semanas en monos. La dosis sin efecto para la neurohistopatología en monos (0,3 mg/dosis) es aproximadamente equivalente a la dosis en seres humanos cuando se calcula sobre una base anual y corregida para la diferencia en el volumen del líquido cefalorraquídeo (LCR) de la especie.

## 8.5 Uso Geriátrico

Los estudios clínicos de SPINRAZA no incluyeron suficiente número de individuos de 65 años o más para determinar si ellos responden de manera diferente a los individuos más jóvenes.

## 11 DESCRIPCIÓN

Nusinersén es un oligonucleótido antisentido modificado, donde los grupos 2'-hidroxi de los anillos de ribofuranosil se reemplazan por grupos 2'-O-2-metoxietilo y los enlaces de fosfato se reemplazan por los enlaces de fosforotioato. Nusinersén se une a una secuencia específica en el intrón cadena abajo del exón 7 del transcrito de *SMN2*. La fórmula estructural es la siguiente:



SPINRAZA se suministra como una solución estéril, sin conservantes, e incolora para uso intratecal en un vial de vidrio de dosis única. Cada solución de 1 ml contiene 2.4 mg de nusinersén (equivalente a 2.53 mg de sal sódica de nusinersén). Cada 1 ml contiene cloruro de calcio dihidrato (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 de sodio dibásico anhidro (0.10 mg) USP, fosfato de sodio monobásico dihidrato (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 de ~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 (ASO, por sus siglas en inglés) diseñado para tratar la AME causada por mutaciones en el cromosoma 5q que conducen a una deficiencia de la proteína SMN. Mediante el uso de análisis in vitro y estudios en modelos animales transgénicos de AME, se demostró que SPINRAZA aumenta la inclusión del exón 7 en los transcritos del ácido ribonucleico mensajero *SMN2* (mRNA) y la producción de proteína SMN de longitud completa.

## 12.2 Farmacodinámica

Las muestras de autopsias de pacientes (n=3) presentaron niveles más altos del ácido ribonucleico mensajero *SMN2* (ARNm) que contiene el exón 7 en la médula espinal torácica, en comparación con lactantes con AME que no recibieron tratamiento.

### Electrofisiología Cardíaca

En los estudios de control simulado en 247 pacientes con atrofia muscular espinal que recibieron ya sea SPINRAZA o un control simulado, los valores de QTcF >500 ms y cambios de los valores de referencia >60 ms se observaron en 4 pacientes (2.4%) que recibían tratamiento con SPINRAZA. En comparación con el grupo de control simulado, no hubo ningún aumento en la incidencia de reacciones adversas cardíacas relacionadas con la repolarización ventricular tardía en pacientes tratados con SPINRAZA.

## 12.3 Farmacocinética

### Absorción

La inyección intratecal de SPINRAZA en el líquido cefalorraquídeo (LCR) permite que nusinersén se distribuya desde el LCR hacia los tejidos objetivo del sistema nervioso central (SNC). Luego de 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 plasmáticos del  $T_{max}$  osciló entre 1.7 y 6.0 horas. Los valores plasmáticos medios del  $C_{max}$  y del AUC aumentaron aproximadamente de forma proporcional a la dosis, hasta una dosis de 12 mg.

### Distribución

Los datos de las autopsias de pacientes (n=3) muestran que SPINRAZA administrado por vía intratecal se distribuye en el SNC y los tejidos periféricos, como el músculo esquelético, el hígado, y el riñón.

### Eliminación

#### *Metabolismo*

Nusinersén se metaboliza mediante la hidrólisis mediada por la exonucleasa (3' y 5') y no es un sustrato, inhibidor o inductor de las enzimas CYP450.

#### *Excreción*

Se estima que la semivida de eliminación terminal media en el LCR es de 135 a 177 días, y de 63 a 87 días en el plasma. La vía de eliminación principal de nusinersén y de 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, Disminución de la Fertilidad**

#### Carcinogénesis

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

#### Mutagénesis

Nusinersén no ha demostrado ningún tipo de evidencia de genotoxicidad en análisis tanto in vitro (Ames y de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino) como in vivo (micronúcleo de ratón).

#### Disminución de la Fertilidad

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

## **14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

La eficacia de SPINRAZA fue demostrada en dos ensayos clínicos doble-ciego, de control simulado en pacientes de inicio infantil sintomáticos (Estudio 1 y Estudio 2), y fue respaldada por ensayos clínicos sin enmascaramiento realizados en pacientes con AME pre sintomáticos y sintomáticos. Los resultados generales de estos ensayos respaldan la eficacia de SPINRAZA en todo el rango de pacientes con AME, y parecen respaldar el inicio temprano del tratamiento con SPINRAZA.

### **14.1 AME DE INICIO INFANTIL**

El Estudio 1 fue un estudio de control simulado, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, realizado en 121 lactantes sintomáticos de  $\leq 7$  meses de edad al momento de recibir la primera dosis, diagnosticados con AME (inicio de los síntomas antes de los 6 meses de edad). Los pacientes fueron elegidos al azar en una proporción 2:1 para recibir 12 mg de SPINRAZA o inyección simulada mediante una serie de dosis de carga administradas por vía intratecal, seguido de una serie de dosis de mantenimiento administradas cada 4 meses. Los pacientes en este estudio se consideraron más propensos a desarrollar AME tipo 1.

Se realizó un análisis de eficacia provisorio planificado en función de los pacientes que murieron, se retiraron o completaron por lo menos 183 días de tratamiento. De los 82 pacientes incluidos en el análisis provisorio (52 pacientes en el grupo tratado con SPINRAZA) y 30 en el grupo de control simulado), 44% eran de sexo masculino, 87% eran caucásicos, 2% eran afroamericanos, y 4% eran asiáticos.

La edad de los pacientes en el primer tratamiento varió entre 30 y 262 días (la edad media fue 181 días). La duración del tratamiento varió de 6 a 442 días (duración media de 261 días). Los datos demográficos de referencia estuvieron equilibrados entre SPINRAZA y los grupos control,

con la excepción de la edad al momento del primer tratamiento (media de edad de 175 frente a 206 días, respectivamente). El grupo tratado con SPINRAZA y el grupo de control estuvieron equilibrados con respecto a la edad gestacional, el peso al nacer, la duración de la enfermedad y la cantidad de copias del gen SMN2. El tiempo medio de la enfermedad fue de 14 semanas. Hubo un cierto desequilibrio en la edad al inicio de los síntomas, ya que un 88% de los individuos en el grupo tratado con SPINRAZA y un 77% en el grupo de control presentaron síntomas dentro de las primeras 12 semanas de vida.

El criterio de valoración primario evaluado en el momento del análisis provisorio fue la proporción de pacientes que respondieron: pacientes que presentaron una mejoría en los hitos motores de acuerdo con la Sección 2 del Examen Neurológico Infantil de Hammersmith (HINE, por sus siglas en inglés). Este criterio de valoración evalúa siete áreas diferentes de desarrollo de hitos motores, con un puntaje máximo de entre 2 a 4 puntos para cada uno, dependiendo del hito, y un puntaje máximo total de 26. Una respuesta al tratamiento se definió como cualquier paciente con al menos un incremento de 2 puntos (o la puntuación máxima de 4) en la capacidad de patear (coherente con una mejora de al menos 2 hitos), o por lo menos un aumento de 1 punto en los hitos motores de control de la cabeza, girar, sentarse, gatear, mantenerse de pie o caminar (coherente con una mejora de al menos 1 hito). Para ser clasificado como un paciente con respuesta, los pacientes debían mostrar mejoras en más categorías de hitos motores que empeoramientos. De los 82 pacientes que fueron elegibles para participar en el análisis provisorio, un porcentaje significativamente mayor de pacientes logró ser clasificado como un paciente con respuesta a un hito motor en el grupo tratado con SPINRAZA (40%) en comparación con el grupo de control simulado (0%). Los resultados del análisis final coincidieron con los del análisis provisorio (Tabla 3). Cincuenta y uno por ciento de los pacientes en el grupo tratado con SPINRAZA logró ser clasificado como pacientes con respuesta a un hito motor comparado con 0% de los pacientes en el grupo de control simulado. La figura 1 es una representación descriptiva de la distribución del cambio neto desde el inicio en el puntaje total de hitos motores para la Sección 2 del HINE, para pacientes en el grupo final de eficacia que no fallecieron o se retiraron del estudio.

El criterio de valoración primario evaluado en el momento del análisis final fue el tiempo hasta la muerte o la ventilación permanente ( $\geq 16$  horas de ventilación al día de forma continuada durante  $>21$  días en ausencia de un acontecimiento reversible agudo o traqueostomía). Se observaron efectos estadísticamente significativos en la supervivencia libre de eventos y la supervivencia en general en pacientes en el grupo tratado con SPINRAZA, en comparación con aquellos en el grupo de control simulado (Tabla 4). Se observó una reducción del 47% en el riesgo de muerte o de ventilación permanente en el grupo tratado con SPINRAZA ( $p=0.005$ ) (Figura 2). El tiempo medio hasta la ventilación permanente o la muerte no fue alcanzado en el grupo tratado con SPINRAZA, y fue 22.6 semanas en el grupo de control simulado. También se observó una reducción estadísticamente significativa del 63% en el riesgo de muerte ( $p=0.004$ ).

En el análisis final, el estudio también evaluó los efectos del tratamiento sobre la Prueba para Niños de Enfermedades Neuromusculares del Hospital Infantil de Filadelfia (CHOP-INTEND, por sus siglas en inglés), la cual es una evaluación de las habilidades motoras en pacientes con AME de inicio infantil. Los resultados de CHOP-INTEND figuran en la Tabla 3.

**Tabla 3. Respuesta a los hitos motores y resultados de la prueba CHOP-INTEND del análisis final de pacientes con AME de inicio infantil (Estudio 1)**

Criterio de valoración	Pacientes tratados con SPINRAZA (n=73)	Pacientes del grupo de control simulado (n=37)
<b>Función motora</b>		
<b>Hitos motores<sup>1</sup></b>		
Proporción que logró los criterios predefinidos de paciente con respuesta a hitos motores (HINE sección 2) <sup>2,3</sup>	37 (51%) P<0.0001	0 (0%)
<b>CHOP-INTEND<sup>1</sup></b>		
Proporción que logró una mejora de 4 puntos	52 (71%) p<0.0001	1 (3%)
Proporción que presentó un empeoramiento de 4 puntos <sup>4</sup>	2 (3%)	17 (46%)

<sup>1</sup>En el análisis final, CHOP-INTEND y los análisis de hitos motores se realizaron utilizando el Grupo de Eficacia (SPINRAZA n=73; grupo de control simulado n=37).

<sup>2</sup>Se evaluó en la última visita del estudio realizada (día 183, día 302, día 394).

<sup>3</sup>De acuerdo con la sección 2 del Examen neurológico infantil de Hammersmith (HINE): un aumento  $\geq 2$  puntos [o puntuación máxima] en la capacidad de dar patadas, o un aumento  $\geq 1$  punto en los hitos motores de control de la cabeza, girar, sentarse, gatear, sostenerse de pie o caminar, Y más categorías de hitos motores con mejoría que con empeoramiento definido como paciente con respuesta a los efectos de este análisis primario.

<sup>4</sup>No estadísticamente controlado para comparaciones múltiples.

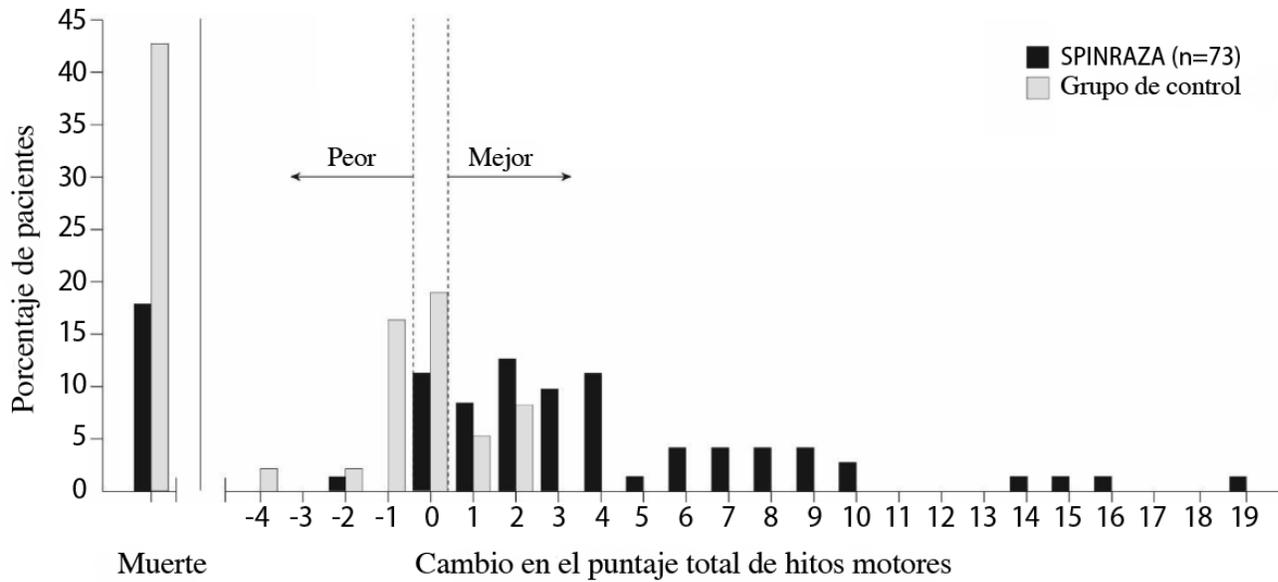
**Tabla 4. Resultados de supervivencia de pacientes con AME de inicio infantil (Estudio 1)**

Criterio de valoración	Pacientes tratados con SPINRAZA (n=80)	Pacientes del grupo de control simulado (n=41)
<b>Supervivencia</b>		
<b>Supervivencia sin acontecimientos<sup>1</sup></b>		
Número de pacientes que murieron o recibieron ventilación permanente	31 (39%)	28 (68%)
Cociente de riesgo (95% IC)	0.53 (0.32 -0.89)	
Valor-p <sup>2</sup>	p=0.005	
<b>Supervivencia global<sup>1</sup></b>		
Número de pacientes que murieron	13 (16%)	16 (39%)
Cociente de riesgo (95% IC)	0.37 (0.18 – 0.77)	
Valor-p <sup>2</sup>	p=0.004	

<sup>1</sup>Al momento del análisis final, la supervivencia sin acontecimientos y la supervivencia global se evaluaron utilizando la población con Intención de Tratar (IDT SPINRAZA n=80; Grupo de control simulado n=41).

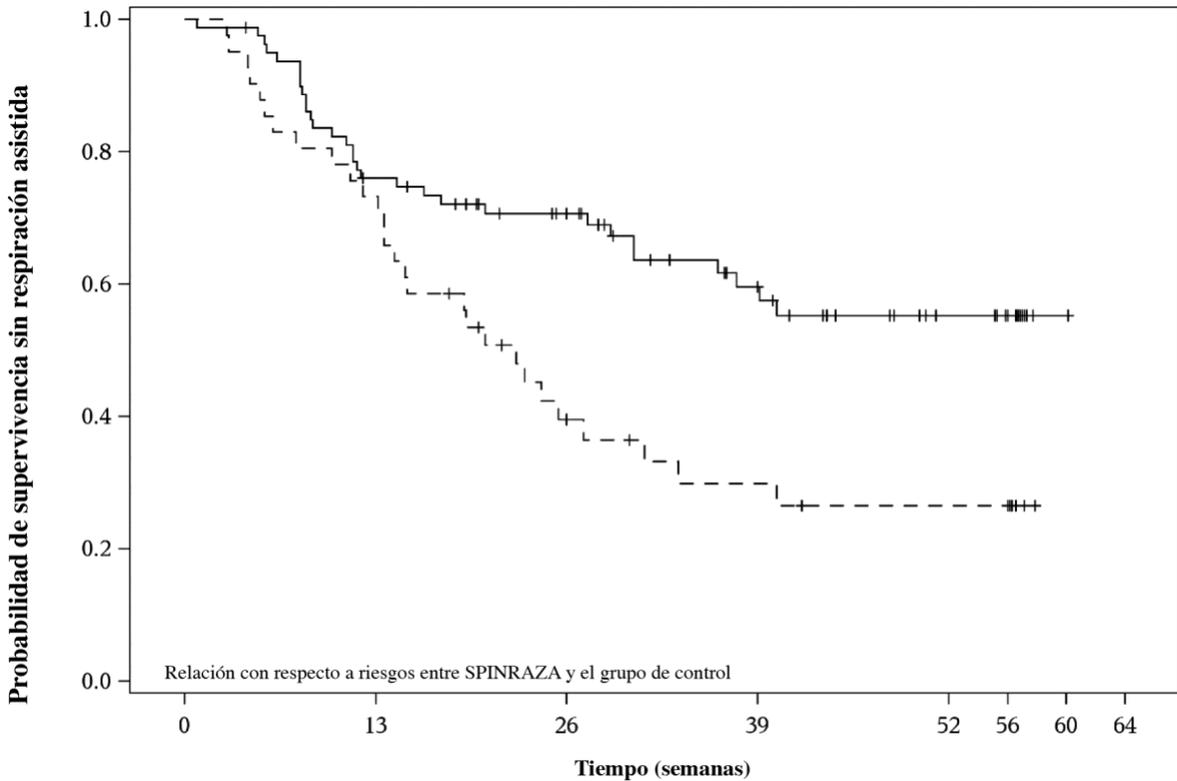
<sup>2</sup>Basado en prueba de clasificación registrada estratificada por duración de la enfermedad.

**Figura 1. Porcentaje de pacientes que murieron y cambio neto desde el inicio en el puntaje total de hitos motores (HINE) entre los pacientes vivos en el grupo de eficacia final del Estudio 1\***



\*Para los individuos que estaban vivos y continuaban en el estudio, el cambio en el puntaje total de hitos motores se calculó lo más tarde de entre el día 183, el día 302, o el día 394.

**Figura 2. Supervivencia sin acontecimientos en el grupo con intención de tratar**



SPINRAZA	80	59	46	29	16	13	1	0
Grupo de control	41	30	14	9	7	7	0	

## 14.2 AME de Inicio Tardío

El Estudio 2 fue un estudio de control simulado multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en 126 niños sintomáticos con AME de inicio tardío (inicio de los síntomas después de los 6 meses de edad). Los pacientes fueron distribuidos al azar 2:1 para recibir SPINRAZA 12 mg o inyección simulada mediante una serie de dosis de carga administradas por vía intratecal seguidas de dosis de mantenimiento administradas cada 6 meses.

La edad media al momento del examen fue de 3 años (edad comprendida en el rango de 2 a 9 años), y la edad media al inicio de las señales y síntomas clínicos de AME fue de 11 meses (rango de 6 a 20 meses). De los 126 pacientes incluidos en el estudio, el 47% eran de sexo masculino, 75% eran caucásicos, 2% afroamericanos y 18% asiáticos. La duración del tratamiento varió de 324 a 482 días (duración media de 450 días). Al inicio del estudio, los pacientes presentaron un puntaje medio en la escala ampliada de la función motora de Hammersmith (HFMSE, por sus siglas en inglés) de 21.6 puntos, todos habían logrado sentarse de forma independiente y ningún paciente había logrado caminar de forma independiente. Los pacientes en este estudio se consideraron más propensos a desarrollar AME tipo 2 o 3.

El criterio de valoración primario evaluado fue el cambio de puntuación desde el inicio al mes 15 en la HFMSE. La HFMSE evalúa la función motora en pacientes con AME que presentan una ambulación limitada, consta de 33 actividades con puntajes que proporcionan información objetiva sobre la capacidad motora y la progresión clínica, tales como la capacidad de sentarse, ponerse de pie o caminar sin ayuda. A cada elemento se le otorga un puntaje de 0-2, con una puntuación total máxima de 66. Los puntajes mayores indican una mejor función motora. El análisis primario se realizó en la población con intención de tratar (IDT), el cual incluyó a todos los individuos que fueron distribuidos al azar y recibieron al menos 1 dosis de SPINRAZA o al menos un procedimiento simulado. En el análisis final, se observó una mejoría estadísticamente significativa en los puntajes de la HFMSE desde el inicio hasta el mes 15 en el grupo tratado con SPINRAZA en comparación con el grupo de control simulado (Tabla 5).

**Tabla 5: Resultados de HFMSE en pacientes con AME de Inicio Tardío (Estudio 2)**

<b>Criterio de valoración</b>	<b>Pacientes tratados con SPINRAZA (n=84)</b>	<b>Pacientes del grupo de control simulado (n=42)</b>
<b>Puntaje HFMSE</b>		
Cambio de puntuación desde el inicio en el puntaje total HFMSE a los 15 meses <sup>1,2,3</sup>	3.9% (95% IC: 3.0, 4.9) p=0.0000001	-1.0 (95% IC: -2.5, 0.5)
Porcentaje de pacientes que alcanzaron al menos una mejoría de 3 puntos desde el inicio hasta el mes 15 <sup>1</sup>	56.8% (95% IC: 45.6, 68.1) p=0.0006 <sup>4</sup>	26.3% (95% IC: 12.4, 40.2)

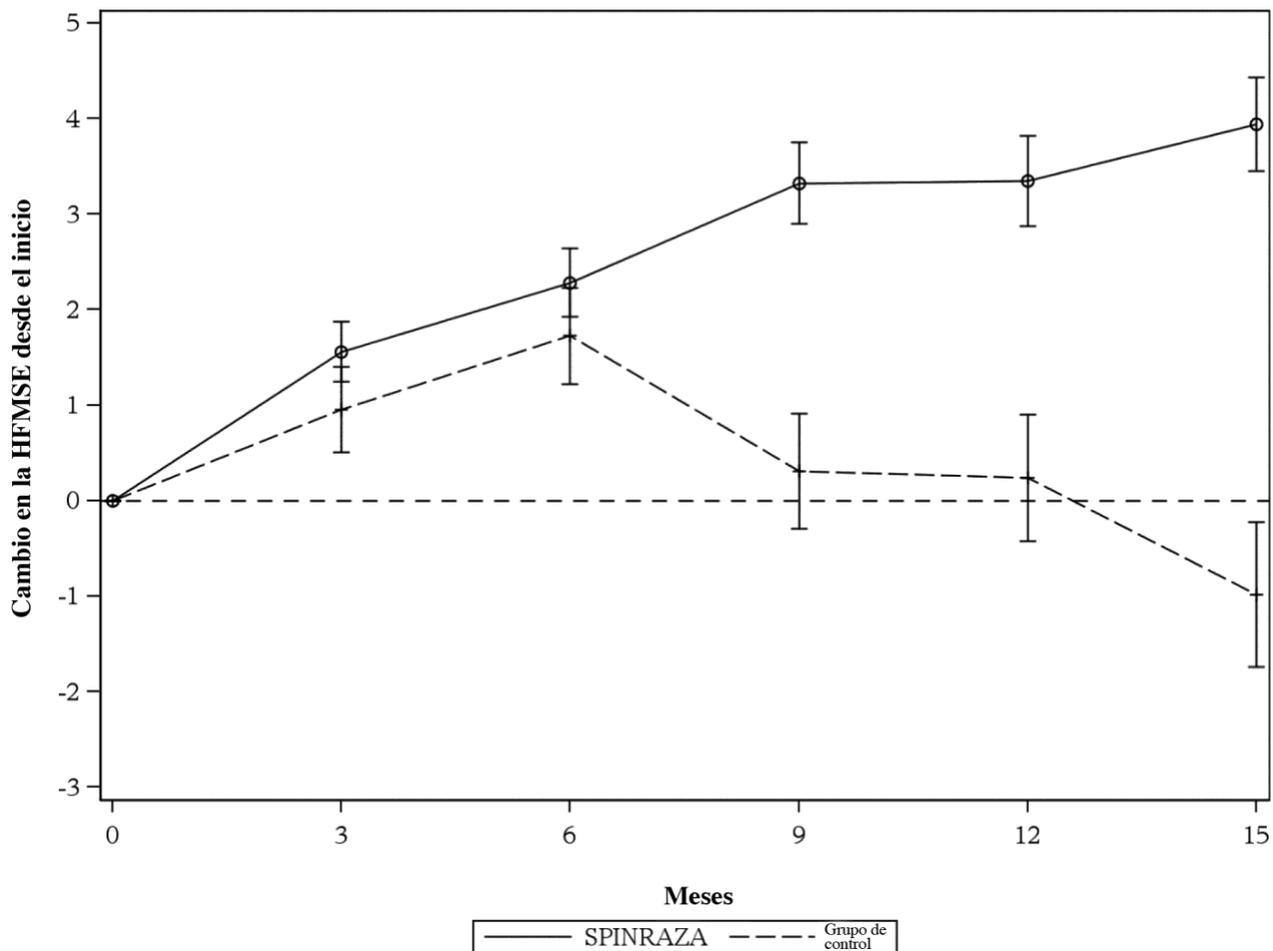
<sup>1</sup>La evaluación se llevó a cabo utilizando la población con intención de tratar, la cual recibió al menos 1 dosis de SPINRAZA o al menos un procedimiento simulado (SPINRAZA n=84; Grupo de control n=42); los datos correspondientes a pacientes que no realizaron una visita en el mes 15 fueron imputados usando el método de imputación múltiple.

<sup>2</sup>Media de mínimos cuadrados.

<sup>3</sup>El valor negativo indica empeoramiento, el valor positivo indica mejoramiento.

<sup>4</sup>Basado en regresión logística con efecto del tratamiento y ajuste para la edad de cada sujeto al momento de la selección y puntaje HFMSE al inicio del estudio.

**Figura 3. Cambio medio en el puntaje de HFMSE desde el inicio, a través del tiempo, en el grupo con intención de tratar<sup>1,2</sup> (Estudio 2)**



<sup>1</sup>Los datos correspondientes a pacientes que no realizaron una visita en el mes 15 fueron imputados usando el método de imputación múltiple.

<sup>2</sup> Las barras de errores indican +/- error estándar

### 14.3 AME Presintomático

Los resultados del ensayo en el grupo de control simulado en pacientes con AME de inicio infantil e inicio tardío fueron respaldados por un ensayo no controlado sin enmascaramiento realizado en pacientes con AME presintomático, cuyas edades variaron de 3 días a 42 días al momento de la primera dosis. Los pacientes recibieron 12 mg de SPINRAZA mediante una serie de dosis de carga administradas por vía intratecal, seguidas de dosis de mantenimiento administradas cada 4 meses.

Algunos pacientes que recibieron SPINRAZA antes del inicio de los síntomas de AME sobrevivieron sin la necesidad de ventilación permanente más allá de lo que se esperaría en base a su número de copias del gen SMN2, y algunos pacientes también alcanzaron el crecimiento

adecuado para su edad y desarrollo de hitos motores como la capacidad de sentarse, ponerse de pie o caminar sin ayuda.

## **16 FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO**

### **16.1 Forma de Suministro**

La inyección SPINRAZA es una solución estéril, transparente e incolora que se suministra como una solución de 12 mg/5 ml (2.4 mg/ml) en un vial de vidrio de dosis única sin conservantes. El Código Nacional de Medicamentos (NDC, por sus siglas en inglés) es 64406-058-01.

### **16.2 Almacenamiento y Manejo**

Guardar en un refrigerador entre 2° C a 8° C (36° F a 46° F) dentro de su caja original para proteger de la luz. No congelar.

SPINRAZA se debe proteger de la luz y guardar en su caja original hasta el momento de su uso. Si no se dispone de refrigeración, SPINRAZA se puede guardar en su caja original, protegido de la luz, a o por debajo de 30°C (86°F) durante un período máximo de 14 días.

Antes de su administración, los viales sin abrir de SPINRAZA pueden retirarse y volver a colocarse en el refrigerador, si fuera necesario. Si se retira de la caja original, el tiempo total combinado sin refrigeración no debe exceder 30 horas a una temperatura que no debe superar los 25°C (77°F).

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

### Trombocitopenia y Anomalías en la Coagulación

Informar a los pacientes y cuidadores que SPINRAZA podría aumentar el riesgo de sangrado. Informar a pacientes y cuidadores acerca de la importancia de realizarse un análisis de sangre de laboratorio al inicio del tratamiento y antes de cada dosis con el fin de monitorear las señales de una mayor probabilidad de sangrado. Indicar a los pacientes y cuidadores que busquen atención médica si se presenta un sangrado inesperado [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*].

### Toxicidad renal

Informar a pacientes y cuidadores que SPINRAZA podría causar toxicidad renal. Informar a pacientes y cuidadores acerca de la importancia de realizarse un análisis de orina al inicio del tratamiento y antes de cada dosis con el fin de monitorear las señales de posible toxicidad renal [*consulte Advertencias y Precauciones (5.2)*].

49655-05

Fabricado para:

Biogen

Cambridge, MA 02142

SPINRAZA es una marca registrada de Biogen.

© Biogen 2016-2018